FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N° 403

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CESSELIN
François
né le 10-1-1944
LE RAINCY-93

Présentée et soutenue publiquement le *1970*

ÉTUDE DE LA BIOSYNTHÈSE DE L'ALDOSTÉRONE A TRAVERS CERTAINS CAS D'HYPERALDOSTÉRONISME ET D'HYPOALDOSTÉRONISME

Président : Monsieur P. DESGREZ, *Professeur*

impr. MAULDE et RENOU-Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N° ___

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CESSELIN

François

né le 10-1-1944

LE RAINCY-93

Présentée et soutenue publiquement le 1970

ÉTUDE DE LA BIOSYNTHÈSE DE L'ALDOSTÉRONE A TRAVERS CERTAINS CAS D'HYPERALDOSTÉRONISME ET D'HYPOALDOSTÉRONISME

Président : Monsieur P. DESGREZ, *Professeur*

Impr. MAULDE et RENOU-Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents :

Bien faible témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance.

A ma famille :

A Monsieur le Professeur P. DESGREZ :

qui m'a fait le grand honneur de m'accueillir dans son laboratoire et d'accepter la présidence de cette thèse.
En hommage de gratitude et de profond respect.

A Monsieur le Professeur agrégé J.C. LEGRAND :

qui m'a inspiré le sujet de ce travail, et m'a dirigé et aidé avec tant de bienveillance dans sa réalisation.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude respectueuse pour son enseignement et pour la documentation qu'il m'a procurée.

A Monsieur le Docteur A. MALMEJAC :

qui m'a fait bénéficier de ses conseils éclairés et de sa précieuse expérience.
Qu'il veuille bien recevoir ici mes remerciements amicaux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0058

A mes maîtres d'externat :

Monsieur le Professeur agrégé J. ROSA,
Monsieur le Professeur agrégé S. WEINMANN,
Monsieur le Professeur J.C. ROUCAYROL,
Monsieur le Professeur J. PERRIN,
Monsieur le Professeur J. DAUSSET,
Monsieur le Professeur P. DESGREZ
qui m'ont prodigué leur enseignement.
En témoignage de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A tous ceux qui ont contribué avec tant de gentillesse à la réalisation de cette thèse.

Meis et amicis.

INTRODUCTION

Notre connaissance des métabolismes chez l'homme et de leur régulation nous parvient le plus souvent à travers les découvertes effectuées chez les animaux et les micro-organismes parce que l'expérimentation y est possible et que les phénomènes y sont moins enchevêtrés. Mais l'expérimentation animale, tant in vivo qu'in vitro, fournit des résultats dont il importe ensuite de vérifier la validité chez l'homme.

Les études physiopathologiques sont alors d'un grand secours et nous voudrions justement ici essayer de préciser quel a été leur apport à propos de la biosynthèse de l'aldostérone. Après avoir rappelé la place de l'aldostérone parmi les hormones stéroïdes surrénaliennes et envisagé les diverses voies de biosynthèse théoriquement possibles, nous nous efforcerons de dégager les conclusions que permettent de porter l'étude physiopathologique des hyperaldostéronismes et celle des troubles de la stéroïdogénèse surrénalienne, quant à la voie biosynthétique la plus vraisemblable chez l'homme.

L'ALDOSTÉRONE, HORMONE DE LA ZONE GLOMÉRULÉE SURRÉNALIENNE

I – STRUCTURE.

Après l'isolement du principe hormonal par Tait et Simpson en 1952 (1,2), son identification par les mêmes auteurs (3), puis par Mattox et Mason (4) en 1953, sa structure fut établie par des méthodes physico-chimiques et biochimiques (5,6). Le caractère essentiel qui caractérise l'aldostérone est la présence sur le carbone 18 d'une fonction aldéhyde. Ce point va déterminer toutes les particularités de l'aldostérone. Il existe un équilibre entre la forme aldéhydique ouverte et une forme hémi-acétalique 11-18 (fig 1).

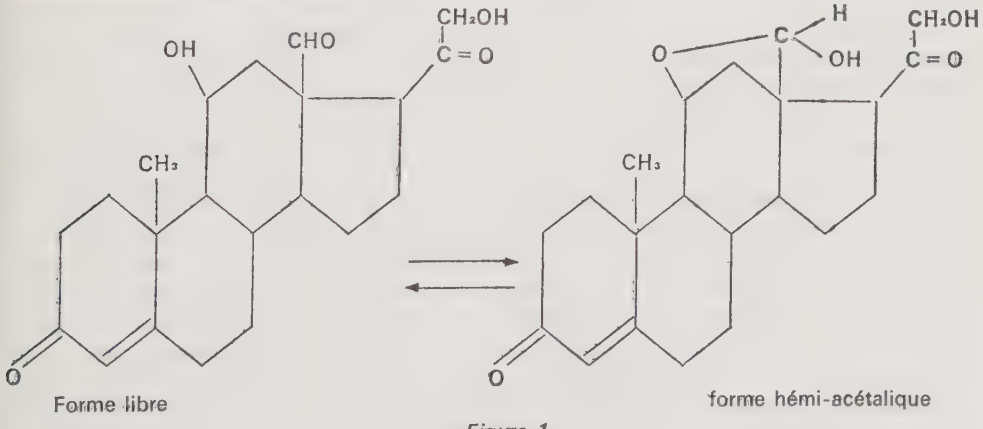
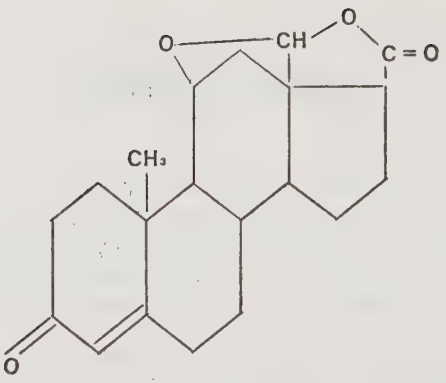


Figure 1

Par oxydation de la molécule, il se forme une γ lactone (fig. 2).



Aldostérone lactone (étiolactone)

Figure 2

Les inhibiteurs de synthèse de l'aldostérone ont une structure voisine (spironolactones).

II – LOCALISATION DE LA SYNTHÈSE.

La localisation de la synthèse de l'aldostérone dans la zone glomérulée de la surrénale fait l'unanimité des auteurs (7-11). On peut, à ce sujet, dès maintenant rappeler que l'étude physiopathologique des panhypopituitarismes confirme cette vue chez l'homme. En effet, alors que les zones internes sont atrophiées au cours de ce syndrome, la sécrétion d'aldostérone se maintient très fréquemment (12,13).

III – MÉTABOLISME DE L'ALDOSTÉRONE, SON ACTION ET SA RÉGULATION.

L'aldostérone est sécrétée par la zone glomérulée à un taux de 80 à 150 microgrammes par 24 heures en régime normosodé.

Elle circule dans le sang périphérique où son taux varie de 0,01 à 0,04 microgrammes pour 100 ml (14,15). 65 % se trouveraient liés aux protéines (albumine et transcortine) (16-19). Le glucuronide de tétrahydroaldostérone est également présent (20).

Le foie est capable de métaboliser, in vitro, l'aldostérone en dihydroaldostérone et tétrahydroaldostérone (21-24). La clearance métabolique de l'aldostérone est égale au flux sanguin hépatique.

On retrouve dans les urines très peu d'aldostérone libre (25). Une partie plus importante est excrétée sous forme d'un conjugué labile qui est libéré par hydrolyse à pH 1. Il s'agit du 18 glucuronide de la forme hémi-acétalique de l'aldostérone (26-28). Le principal métabolite urinaire est le dérivé tétrahydrogéné (3α 5β tétrahydroaldostérone) éliminé sous forme de 3 monoglucosiduronate. Ulick a établi sa formule (29-31), d'abord confondue avec celle de la 18 hydroxytétrahydro 11 déhydrocorticostérone (18 OHTHA), en fait principal métabolite de la 18 hydroxycorticostérone (18 OHB). Il existe d'autres dérivés urinaires mis en évidence par des études systématiques (32-34). Les dosages de « routine » portent sur l'aldostérone (2 à 15 microgrammes par 24 heures), soit de préférence (35,36) sur la tétrahydroaldostérone libérée par hydrolyse enzymatique, plus représentative (20 à 60 microgrammes par 24 heures) (35). Ces valeurs s'entendent en régime normosodé.

L'aldostérone est l'hormone de la rétention sodée et, par là, un facteur d'équilibre des métabolismes hydro-électrolytique et acido-basique. Sous son action qui s'effectue essentiellement au niveau du tube distal du rein, mais aussi au niveau des glandes salivaires et sudorales et de la paroi intestinale, l'ion Na^+ a tendance à être réabsorbé tandis que les ions H^+ et K^+ sont, en contre-partie, excrétés. Elle n'a pas d'effet direct sur l'élimination de l'eau ni, expérimentalement, d'action hypertensive.

Dans la mise en jeu de la régulation de la sécrétion de l'aldostérone le facteur hémodynamique est essentiel. Toutes les causes d'hypovolémie stimulent la production d'aldostérone et l'hypervolémie la diminue (37-42). La déplétion sodée provoque une stimulation de la sécrétion d'aldostérone et tout régime riche en sodium la déprime (43-48). La charge en potassium augmente sa sécrétion par action directe au niveau de la surrénale tandis que la déplétion potassique entraîne une freination (45,49-53). Les mécanismes majeurs de contrôle passent par le système rénine-angiotensine et dans une moindre mesure par le système hypothalamo-hypophysaire (ACTH). L'ACTH, en effet, aurait essentiellement un effet permissif pour les autres stimuli en agissant surtout sur les intermédiaires de biosynthèse (38,44,47,54-66). La sécrétion de rénine qui a lieu au niveau des cellules juxtaglomérulaires de la paroi de l'artériole afférente du glomérule rénal est sollicitée par divers stimuli : l'hypovolémie, par diminution de la pression dans l'artériole au niveau des cellules sécrétices et l'hypernatriurie qui agirait sur la macula-densa. La rénine et un enzyme de conversion spécifique présent dans le plasma et de nombreux tissus transforment une alphaglobuline d'origine hépatique, l'angiotensinogène, en angiotensine II, douée de propriétés vasopressives et intervenant sur l'élimination du sodium, non seulement de façon indirecte en agissant, d'une part, sur la synthèse de l'aldostérone au niveau de la surrénale, et d'autre part, en diminuant son catabolisme hépatique, mais aussi de façon directe en réduisant le flux plasmatique rénal (67-87)

Le mécanisme de feed-back aldostérone-rénine est donc indirect ; il passe par l'intermédiaire des mouvements hydrosodés (35,88-100).

IV – SYNTHÈSE DE L'ALDOSTÉRONE.

Comme les autres stéroïdes cette hormone admet le cholestérol comme précurseur lointain. Les étapes menant de celui-ci à la progestérone, communes à plusieurs voies biosynthétiques, sont bien connues et ne soulèvent guère de problèmes. Le passage de la progestérone à l'aldostérone, par contre, est plus hypothétique et le schéma (1) (101) indique les voies théoriquement possibles, selon l'ordre dans lequel s'effectuent les 3 hydroxylations nécessaires avant que l'alcool en C.18 ne soit finalement oxydé en aldéhyde (voir schéma 1 ci-après).

Un certain nombre d'arguments expérimentaux militent en faveur de telle ou telle voie.

Kahnt et coll. (102) ont obtenu la 18 hydroxy II désoxycorticostérone (18 OH DOC) par incubation de II désoxycorticostérone (DOC) avec des homogénats de surrénales de bœuf. Dominguez et coll. (103) ont isolé la 18 oxo II désoxycorticostérone (18 oxo DOC) après incubation de progestérone ou de DOC avec la surrénale de rat.

Travis et Farrel (104) par incubation de surrénale de bœuf avec de la progestérone, de la corticostérone (B) et de la DOC marquées au C.14 ont obtenu un pourcentage de conversion en aldostérone nettement plus important avec la progestérone qu'avec les deux autres précurseurs, suggérant une voie menant de celle-ci à l'aldostérone en court-circuitant DOC et B.

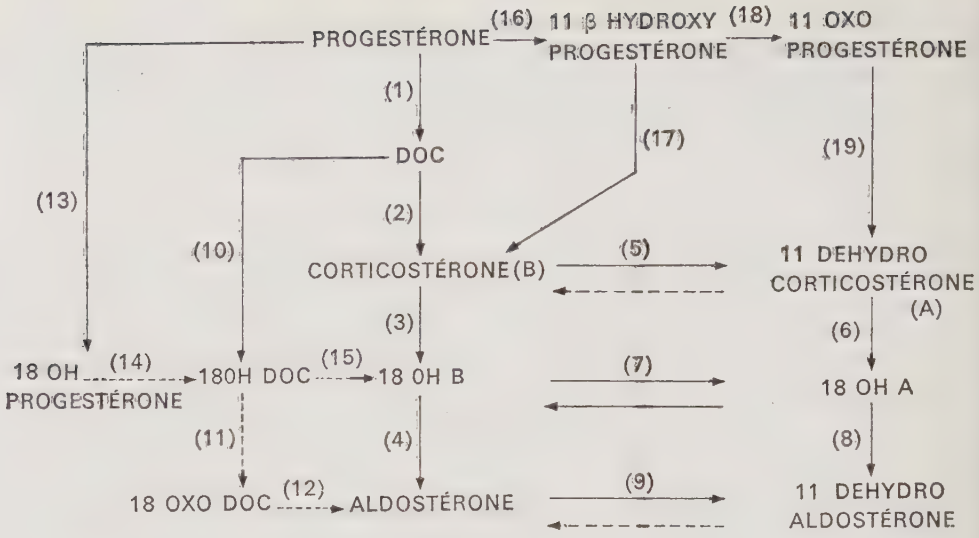


Schéma 1

Le passage de la progestérone à la II hydroxyprogestérone et de celle-ci à la B a été rapporté dans plusieurs travaux, en particulier celui de Kraulis et Birmingham (105).

La voie passant par la 11 déhydrocorticostérone (A) et la 18 hydroxy 11 déhydrocorticostérone (18 OHA) a été suggérée par les travaux de Fazekas et Webb. Les étapes 5 et 6 conduisent à la formation et à l'accumulation de 18 OHA (106-111). L'étape 7 est en faveur de la formation de 18 OHA (10, 106).

La formation de 11 déhydro aldostérone à partir de 18 OHA a été observée en particulier dans les surrénales de lapin (107, 109, 110). La formation de 11 déhydro aldostérone à partir de l'aldostérone a été établie par Fazekas et coll. (110) ainsi que la réaction inverse, chez le lapin (112).

L'étape 13 a été obtenue expérimentalement, mais les étapes 14 et 15 sont purement hypothétiques, de même que les étapes 11 et 12.

La transformation des composés 11 hydroxy- en 11 oxo- (étape 18) est bien connue, et le passage 11 oxo progestérone à 11 déhydrocorticostérone (A) avancé également par Fazekas et coll. (110).

Un certain nombre de 18 désoxycorticostéroïdes apparaissent donc expérimentalement des précurseurs possibles de l'aldostérone (101, 104-106, 111-113, 115-122) avec des rendements variables selon les auteurs et les espèces animales. Par contre, les rendements de transformation de composés 18 oxygénés en aldostérone sont toujours faibles et l'action d'une 18 hydroxydéshydrogénase est encore hypothétique.

La découverte par Ulick (30, 123) de la sécrétion de la 18 hydroxycorticostérone (18 OHB) par la surrénale a conduit à examiner la biosynthèse de ce stéroïde. Les pourcentages de conversion de la progestérone en 18 OHB sont très différents selon les espèces animales, et la localisation de la synthèse d'abord attribuée à la zone glomérulée a été mise en doute (8-11, 124). Les rendements de transformation de ce stéroïde en aldostérone sont toujours très faibles (0,2 à 1 % selon les espèces) (9-11, 13, 41, 125).

Le fait que la progestérone, la DOC et la B sont, à l'unanimité des auteurs, des précurseurs expérimentaux possibles de l'aldostérone, l'existence de la 18 OHB, en tant que produit de sécrétion localisée par beaucoup à la zone glomérulée,

d'où provient aussi l'aldostérone, et l'obtention de ce 18 hydroxystéroïde à partir des mêmes précurseurs, ont conduit à considérer comme la plus probable la voie (1-2-3-4), c'est-à-dire la voie progestérone ⟶ DOC ⟶ B ⟶ 18 OHB ⟶ aldostérone.

Est-ce que les études de physiopathologie confirment la prédominance chez l'homme de cette voie principale ? Les chapitres qui vont suivre tentent, précisément, de répondre à cette question.

L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

On distingue, l'hyperaldostéronisme primaire lié, en règle, à un adénome surrénalien, et l'hyperaldostéronisme secondaire dû à une production exagérée des substances stimulant physiologiquement l'élaboration d'aldostérone, en pratique de rénine. Seul, le premier nous retiendra ici.

Il réalise le syndrôme de Conn (126, 127), provoqué par un adénome dans 90 % des cas, plus rarement par des adénomes multiples (128), une hyperplasie (129-134) ou un carcinome (135). Le taux de sécrétion de l'aldostérone est augmenté, l'excrétion urinaire de l'aldostérone, et surtout de la tétrahydroaldostérone est élevée. La rénine et l'angiotensine circulantes sont effondrées (136-140). La natrémie est en général augmentée, mais elle est compensée par la rétention d'eau qui détermine une augmentation du compartiment extra-cellulaire. Il n'existe cependant pas d'œdème ; l'organisme conserve en effet la faculté d'ajuster son excrétion sodique en fonction des apports : c'est le phénomène de l'échappement (141). La déplétion potassique entraîne une hypokaliémie et le remplacement des ions K^+ intracellulaires par les ions Na^+ et H^+, d'où une acidose intracellulaire. L'alcalose extracellulaire est due à l'augmentation des ions bicarbonates. Sur le plan clinique, nous rappellerons seulement les grands traits de la maladie : hypertension artérielle, asthénie musculaire, pseudo-paralysies, manifestations tétaniques, polyurie, polydypsie.

La nature histologique de tels adénomes producteurs d'aldostérone, proche de celle de la zone glomérulée, est encore un argument en faveur de la sécrétion par la zone périphérique du cortex surrénalien de ce minéralo-corticoïde.

Le traitement radical de la maladie étant la surrénalectomie, les pièces chirurgicales ainsi obtenues ont offert aux chercheurs la possibilité d'étudier in vitro la biosynthèse de l'aldostérone humaine. Le tissu utilisé est pathologique certes, mais on peut raisonnablement postuler que le trouble est purement quantitatif et n'affecte pas la séquence biosynthétique proprement dite.

Plusieurs études histologiques et biochimiques de telles tumeurs ont été rapportées dans la littérature. Brode et coll. (142) ont décrit les différences histologiques entre un adénome et le tissu surrénalien adjacent. Des incubations d'adénomes et de fragments surrénaliens adjacents non tumoraux, sans adjonction de précurseurs radioactifs ont été réalisées (143, 144). Elles indiquent que le tissu adénomateux synthétise plus d'aldostérone que le tissu adjacent. Avec du tissu normal, Mulrow et Cohn avaient obtenu la conversion de B en aldostérone (145). Raman et coll. incubent des homogénats et des fractions subcellulaires d'un adénome avec de la progestérone, de la prégnènolone et de la DOC marquées. Ils isolent de la 18 OH B et de l'aldostérone, mais aucunement de la 18 OH DOC. De même, Fazekas et collaborateurs (110) obtiennent avec de la B radioactive de la 18 OH B et de l'aldostérone. La quantité d'aldostérone formée est 6 fois plus grande avec ce précurseur qu'avec la prégnènolone. En incubant de la 11 déhydrocorticostérone (A), les auteurs obtiennent également une transformation notable en 18 OH A et en aldostérone. A partir de progestérone, ils obtiennent un rendement de transformation en aldostérone supérieur à celui de Raman (146). Il faut signaler également qu'ils isolent, à partir de la prégnènolone de la 11 hydroxyprogestérone à laquelle, avec Brode (142), ils attribuent un rôle possible dans la synthèse de l'aldostérone.

Dufau et coll. (147) étudient également le métabolisme de la prégnènolone tritiée in vitro, dans un adénome et le tissu adjacent à la tumeur. Ils obtiennent

une conversion de ce précurseur, notamment en progestérone, 11 βhydroxyprogestérone, DOC, B, 18 OH B et aldostérone dans le tissu tumoral ; dans le tissu adjacent, la conversion en progestérone, DOC et 18 OH B est moindre, et ni aldostérone, ni 11 βhydroxyprogestérone ne sont isolées. Un composé X, déjà signalé par Raman (146) qui pourrait être la 18 OH A est également mis en évidence. A partir de DOC marqué au C 14, les auteurs n'obtiennent aucune synthèse appréciable d'aldostérone dans le tissu adjacent à la tumeur.

Vecsei et coll. (148) incubent des coupes d'adénomes avec de la progestérone marquée. Ils obtiennent un bon rendement en 18 OH B et aldostérone. Le rapport B/18 OH B et B/aldostérone est bas par rapport à celui obtenu avec le tissu adjacent impliquant une augmentation de l'activité 18 hydroxylase dans le tissu adénomateux. Par contre, en utilisant du tissu surrénalien atteint d'hyperplasie micro- ou macronodulaire, et responsable comme l'adénome d'un syndrome de Conn, ils obtiennent une production de 18 OH B et d'aldostérone très faible. La pathogénie de l'hyperaldostéronisme de l'hyperplasie surrénalienne nodulaire n'est donc pas claire. Les auteurs proposent deux possibilités : ou bien l'augmentation de la synthèse se situe sur la voie principale à une étape précédant la progestérone (qu'ils utilisent comme substrat), ou bien il existe une hyperactivité d'une voie de biosynthèse ne passant pas par la progestérone et la corticostérone, comme le proposent Bankiewicz et coll. (149) chez le mouton en déplétion sodée. Dans aucune de leurs expériences, les auteurs n'obtiennent de production de 18 OH DOC.

Dans notre laboratoire (150, 151), nous avons étudié 3 adénomes de la zone glomérulée (homogénat et préparation mitochondriale) en présence de différents précurseurs et de différents cofacteurs. Dans une première série d'expériences, le précurseur utilisé a été la DOC ou la B tritiée. Une incubation a également été menée avec de la 18 OH B marquée. Les trois tumeurs ont été soumises à la même méthodologie générale et donnèrent des résultats globaux identiques, objectivés, notamment, par un même profil du « scanning » du premier chromatogramme.

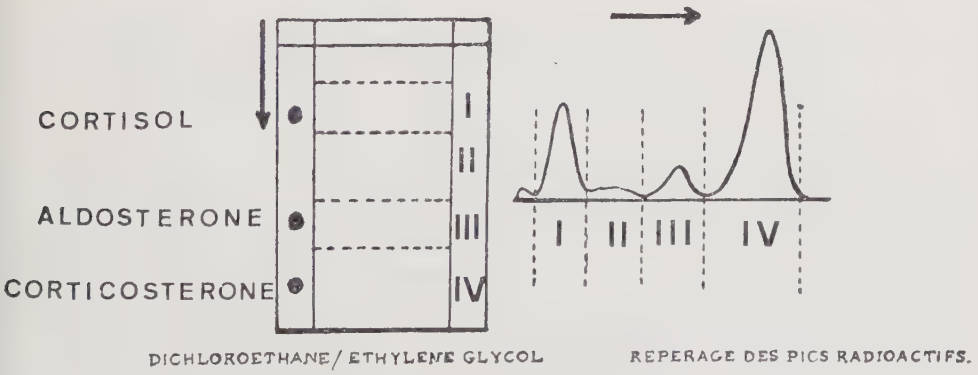


Figure 3 (150)

Quatre zones radiocatives distinctes ont été ainsi individualisées. La zone (I) la plus polaire a été identifiée à la 18 OH B par une série de chromatographies et transformations chimiques. La deuxième zone (II) dans le sens des polarités décroissantes, trouvée en fait seulement dans une des incubations, s'est révélée homogène dans plusieurs systèmes chromatographiques, mais n'a pu être identifiée. La troisième zone (III) correspond à l'aldostérone, la quatrième (IV) à la B non

transformée. Les incubations menées avec la DOC ont conduit à l'obtention de 18 OH B et d'aldostérone. Le rendement de transformation de la B et de la DOC en 18 OH B est important (jusqu'à 48 %) par rapport à celui des autres auteurs et se retrouve dans les 3 adénomes incubés.

La synthèse de l'aldostérone y est plus irrégulière (7 à 10 %) ; les rendements d'incorporation varient comme les taux de sécrétion mesurés chez les malades avant l'intervention. Un élément important de nos résultats est l'égalité des rendements de transformation obtenus à partir de la B et de la DOC. Par ailleurs, avec la DOC comme précurseur, nous n'avons noté aucune synthèse en quantité appréciable de 18 OH DOC. Ces deux résultats s'inscrivent en faveur de la voie DOC ⟶ B ⟶ Aldostérone.

A partir de la 18 OH B tritiée utilisée comme précurseur dans une incubation, nous n'avons cependant obtenu qu'un faible rendement en aldostérone (1,19 %). Cela confirme les résultats déjà signalés, à l'exception toutefois, du cas étudié par Pasqualini (152) qui obtient un rendement de transformation 18 OH B ⟶ aldostérone de l'ordre de 10 % ; on peut se demander si les critères d'identification de l'aldostérone étaient suffisants. L'existence de plusieurs formes isomères de la 18 OH B dont la plus stable, cyclique, n'est probablement pas la plus réactive, serait pour Stachenko et Girou (11) à l'origine de ce phénomène. Une autre explication, compatible avec la précédente, et qui lui est complémentaire, est que l'intermédiaire 18 OH B existe en fait normalement à l'état de complexe enzyme — 18 OH B, c'est-à-dire que se déroulerait la séquence suivante :

$$\text{B} + \text{Enzyme} \rightleftharpoons \text{Enzyme} - \text{B} \rightleftharpoons \text{Enzyme} - \text{18 OHB} \rightleftharpoons$$

$$\text{Enzyme} - \text{Aldostérone} \rightleftharpoons \text{Enzyme} + \text{Aldostérone}$$

impliquant un même système enzymatique responsable et de la 18 hydroxylation et de la 18 hydroxydéshydrogénation, ou celle-ci :

$$\text{B} + \text{Enzyme 1} \rightleftharpoons \text{Enzyme 1} - \text{B}$$

$$\text{Enzyme 1} - \text{B} + \text{Enzyme 2} \rightleftharpoons \text{Enzyme 1} + \text{Enzyme 2} - \text{18 OHB}$$

$$\text{Enzyme 2} - \text{18 OHB} \rightleftharpoons \text{Enzyme 2} + \text{Aldostérone.}$$

avec 2 systèmes enzymatiques distincts. De toute manière, dans l'une comme dans l'autre séquence, la 18 OH B n'apparaît pas à l'état libre dans le milieu avant sa transformation ultérieure, ce qui n'interdit pas, néanmoins, la dissociation du complexe enzyme-substrat et sa sécrétion en tant que 18 OH B, incapable de subir ensuite toute transformation.

Pour préciser davantage la voie métabolique, nous avons réalisé des incubations en utilisant comme précurseur, cette fois, un mélange de DOC tritiée et de B marquée au C 14 dans un rapport déterminé, en présence de différents cofacteurs. Les rapports des radioactivités $^{3}H/^{14}C$ de la B, de la 18 OH B et de l'aldostérone que nous avons obtenus sont très voisins. Cela affirme donc que le précurseur immédiat de la 18 OH B est bien la B et semble indiquer que celui de l'aldostérone est bien la 18 OH B. Cette expérience élimine de façon formelle la voie passant par la 18 OH DOC. En effet, si la DOC tritiée conduisait à la 18 OH DOC, puis à la 18 OH B, le rapport $^{3}H/^{14}C$ de la 18 OH B devrait être supérieur à celui de la B. (Voir schémas 2, 3 et 4 ci-après).

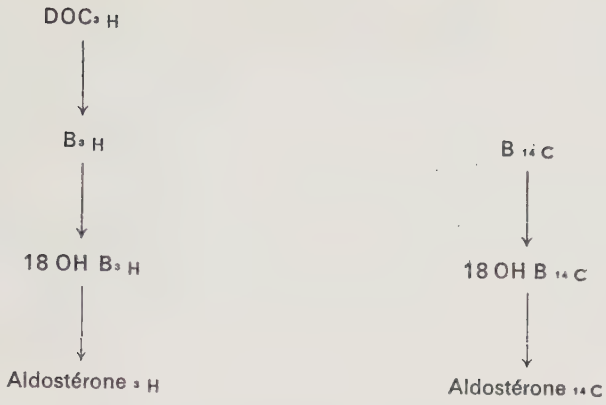
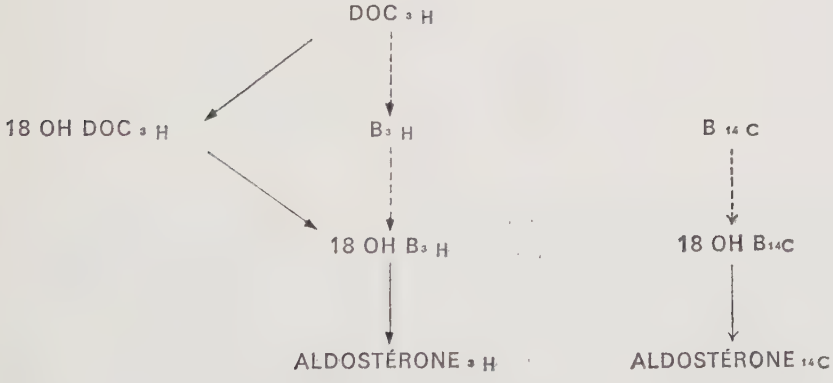


Schéma 2

$$\frac{B\ {}_3H}{B\ {}_{14}C} = \frac{18\ OHB\ {}_3H}{18\ OHB\ {}_{14}C}$$ d'où B ⟶ 18 OHB



$$\frac{18\ OHB_3\ H}{18\ OHB\ {}_{14}C} > \frac{B_3\ H}{B_{14}C}$$

Schema 3

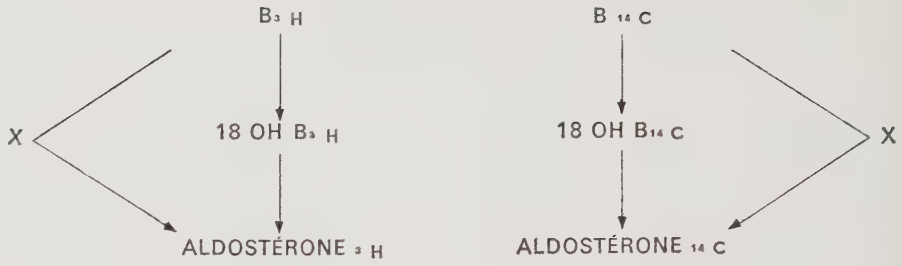


Schéma 4

L'égalité : $\frac{\text{Aldostérone } ^3H}{\text{Aldostérone } ^{14}C} = \frac{\text{18 OH B } ^3H}{\text{18 OH B } ^{14}C}$ n'élimine pas formellement une voie (X) : B ⟶ aldostérone, en faveur de laquelle aucun argument ne milite cependant chez l'homme. Cette voie serait :

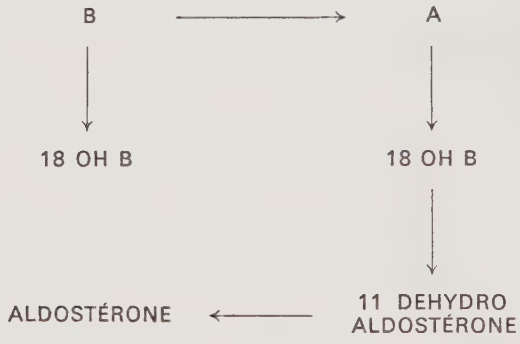


Schéma 5

C'est mettre l'accent, une fois de plus, sur l'inconnue majeure : le passage 18 OH B ⟶ aldostérone qui semble cependant le plus vraisemblable.

Notre étude a également mis en lumière l'importance des cofacteurs. Trois systèmes ont été utilisés : 1) NADP fumarate. 2) $NADPH_2$ et 3) glucose 6 Phosphate déshydrogénase — glucose 6 phosphate — NADP.

Les rendements en 18 OH B sont très sensibles à ces cofacteurs : maximum avec le système 1, intermédiaire avec le système 3 et faibles avec le système 2. Sans aucun cofacteur, la transformation a néanmoins lieu. Elle se fait aussi bien dans les incubations d'homogénats que dans celles des mitochondries.

Le rendement en aldostérone paraît moins sensible aux cofacteurs ajoutés. Ils sont toutefois maximum en présence du système 1, et virtuellement nuls en l'absence de tout cofacteur. Dans les mitochondries isolées, les rendements sont très diminués.

Le passage difficile, voire impossible, du $NADPH_2$ à travers la membrane mitochondriale explique le meilleur rendement obtenu avec le système 1, le rendement moyen obtenu avec le système 3, qui dérive une partie du NADP vers le $NADPH_2$ à l'extérieur de la mitochondrie, et la faiblesse du rendement avec le système 2.

Ces faits, et l'égalité des synthèses de 18 OHB dans l'homogénat et les mitochondries isolés conduisent à penser que la transformation B ——→ 18 OHB se fait dans ces organites. La transformation 18 OHB ——→ aldostérone nécessiterait au contraire la présence d'un facteur extramitochondrial, comme l'avait déjà signalé Psychoyos (153).

L'étude in vitro des adénomes surrénaliens producteurs d'aldostérone semble donc confirmer, à l'unanimité des auteurs, la validité chez l'homme de la voie aiosynthétique principale décrite sans que certains d'entre eux n'éliminent pour butant l'existence de voies accessoires physiologiques ou pathologiques. En même temps, elle apporte des renseignements sur la localisation subcellulaire de certaines de ses étapes où des cofacteurs sont impliqués. L'étape 18 OHB ——→ aldostérone reste la plus difficile à reproduire, et c'est à son niveau que persiste le maximum d'incertitude.

LES TROUBLES DE LA STÉROIDOGÉNÈSE SURRÉNALIENNE

L'étude des dysfonctionnements surrénaliens a montré que chacune des étapes conduisant selon la voie principale de la progestérone à l'aldostérone (Progestérone $\xrightarrow{21\text{ hydroxylase}}$ DOC $\xrightarrow{11\text{ hydroxylase}}$ B $\xrightarrow{18\text{ hydroxylase}}$ 18 OH B $\xrightarrow{18\text{ hydroxydéshydrogénase}}$ aldostérone) pouvait vraisemblablement être concernée. Des déficits en 21 hydroxylase, 11 hydroxylase, 18 hydroxylase et 18 hydroxydéshydrogénase ont été décrits. L'étude des déficits en 17 hydroxylase, bien que n'intervenant pas à priori directement sur la voie de biosynthèse, est néanmoins riche d'enseignements. Avant d'envisager successivement ces différentes altérations nous voudrions rappeler brièvement quelles sont les conséquences d'un déficit enzymatique sur une voie métabolique.

Soit la séquence suivante :

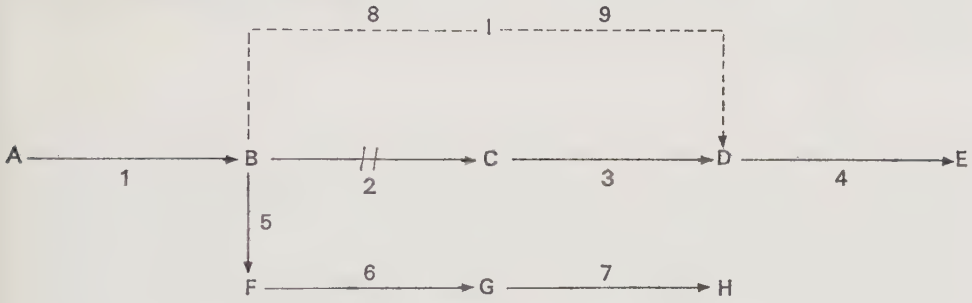


Schéma 6

ABCDE et ABFGH représentent des voies principales normales, et ABIDE une voie accessoire fonctionnant normalement à niveau faible. Si un blocage survient, par exemple, au niveau de l'enzyme responsable de la réaction 2, on pourra noter une accumulation des produits B et A, ainsi qu'une hyperproduction des corps F, G et H, tandis que la synthèse de C, D et E sera diminuée. Cependant, si la voie accessoire, normalement virtuelle, qui saute ici les étapes 2 et 3, est susceptible de se développer, il se produira des quantités anormalement élevées de 1, capables éventuellement de ramener la production de D et E à un taux normal, et d'éviter l'accumulation des précurseurs. Si, comme dans notre exemple, C n'est qu'un intermédiaire, aucune manifestation extérieure ne nous renseigne sur le trouble. Seule l'hyperproduction de I peut éveiller l'attention ; mais si la compensation par la voie accessoire est insuffisante ou nulle, et donc la production de D et E effectivement diminuée, l'observation d'une production anormale de I peut conduire, à tort, à le considérer comme le précurseur principal de D, et à situer le blocage au niveau de l'étape 9.

L'interprétation des résultats n'est donc pas univoque et en toute rigueur une chaîne (la voie principale ABCDE) ne peut être tenue pour acquise que si, schématiquement, l'on démontre pour chaque intermédiaire, B par exemple, qu'une cellule isolée qui forme E à partir de A, le forme aussi à partir de B, qu'un extrait contenant l'enzyme 2 transforme B en C, et qu'en cas de déficit ou de dénaturation artificielle de cet enzyme, l'étape B donne C est réduite ou nulle, mais que C conduit bien à E.

Ces quelques remarques nous permettront d'interpréter de façon plus critique les résultats qui vont être maintenant exposés.

LE DÉFICIT EN 21 HYDROXYLASE

Il réalise la forme la plus commune de l'hyperplasie surrénale congénitale. Ce syndrome a depuis longtemps passionné les investigateurs, et a donné lieu à de nombreuses études sur la pathologie humaine et le métabolisme stéroïdien. Il est connu depuis assez longtemps, puisque sa première description anatomique remonte, semble-t-il, à 1865 (154).On sait qu'il s'agit d'une affection congénitale à transmission autosomique récessive. La maladie s'exprime, chez les sujets homozygotes, et les cas familiaux sont fréquents. La production de cortisol y est diminuée, ce qui conduit à une défrénation hypophysaire et à une hyperproduction réactionnelle de CRF et d'ACTH. Celle-ci entraîne une production importante des précurseurs du cortisol situés en amont du blocage enzymatique mais modifie peu la cortisolémie qui est basse ; la production d'ACTH reste à un niveau élevée. L'ACTH contrôlant aussi la production des androgènes surrénaliens, celle-ci sera exagérée.

1° *Aspect clinique.*

La virilisation et une croissance somatique rapide sont caractéristiques lorsqu'un traitement adéquat n'est pas instauré. D'importantes quantités d'androgènes sont en effet sécrétées dès la vie fœtale. La petite fille présente généralement dès la naissance une hypertrophie du clitoris et une fusion plus ou moins complète des grandes lèvres. Des altérations identiques du fœtus humain ont été reproduites par administration d'androgènes (155, 156) à la mère dans le début de la gestation. Au maximum, la petite fille a un urètre pénien (157-161) et ressemble donc à un garçon porteur d'une cryptorchidie. Le garçon est le plus souvent normal à la naissance, mais subit un développement sexuel précoce, avec croissance rapide dans les 3 à 4 premières années de sa vie. Les testicules restent infantiles.

Quelques cas ont été décrits de femmes chez qui des troubles sont apparus après l'établissement d'un développement sexuel normal (162-178). On note une virilisation progressive avec arrêt des règles. Plusieurs de ces cas ont été considérés comme des formes acquises de la maladie ; il est cependant possible qu'ils représentent l'expression d'une forme congénitale légère. Cela n'est pas encore parfaitement élucidé.

D'autres signes cliniques supplémentaires peuvent survenir, en particulier une tendance à la perte de sel avec crises de type addisonien, qui se verrait dans 30 % des cas environ.

2° *Pathogénie.*

La virilisation étant le caractère majeur de la maladie, les recherches se sont naturellement d'abord portées vers les androgènes. Les dosages biologiques d'abord (179) puis chimiques, avec l'introduction de la réaction de Zimmermann (180) révélèrent l'augmentation considérable des 17 cétostéroïdes (17 CS) urinaires. En 1950, Wilkins montra que la cortisone faisait baisser l'élimination des 17 CS (181). L'année suivante, Bartter (182) établit que sous ACTH, les corticoïdes urinaires réducteurs n'augmentaient pas dans un rapport normal. La mise au point des techniques de dosage du cortisol plasmatique (183) permit de

démontrer que le taux de ce stéroïde, souvent bas, parfois normal, n'augmentait en tout cas pas sous ACTH (184-187). Dans les urines, on montra que le métabolite majeur du cortisol, la tétrahydrocortisone (THE) se trouvait en quantité subnormale (188). Sydnor (189) mit en évidence l'élévation du taux de l'ACTH. La découverte du pregnanetriol (PGT) dans les urines des malades permit d'expliquer le défaut de synthèse du cortisol observé dans le syndrome. Ce stéroïde fut isolé dès 1937 par Butler et Marran (190), puis par Mason et Kepler en 1945 (191). Plus tard il fut montré qu'il était régulièrement élevé chez tous les malades (192, 193). Le fait que seulement de faibles quantités de ce corps sont détectables chez les sujets normaux (194, 195) permit à Jailer de postuler l'hypothèse selon laquelle on se trouve en présence d'un blocage dans la conversion de la 17 hydroxyprogestérone en cortisol (196). (Schéma 7).

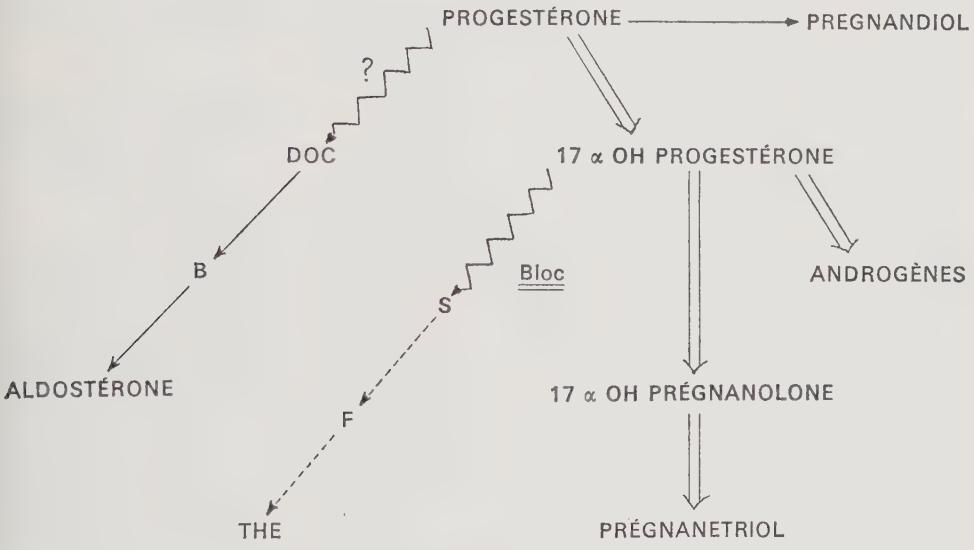


Schéma 7

En effet, il est clairement démontré que le PGT urinaire provient surtout de la 17 hydroxyprogestérone (197, 198). Plus de vingt autres composés porteurs d'un 21 méthyl ont été individualisés dans les urines de tels malades (199-201). Le prégnandiol, dérivant de la progestérone, une étape avant le bloc, est également éliminé dans les urines en quantité augmentée. Les 17 CS urinaires sont surtout représentés par l'androstérone et l'étiocholanolone, mais les 11 oxy 17 CS sont présents en quantité relativement importante. L'androstènedione est le produit androgénique surrénalien majeur qui subit une transformation périphérique en testostérone dont les taux plasmatiques et urinaires sont élevés. C'est la testostérone qui est responsable de la virilisation (202-205).

L'activité 21 hydroxylase dépend et du surnageant d'une ultracentrifugation d'un homogénat de surrénale et de la fraction microsomiale (206-208). On a pu démontrer directement la présence de grande quantité de 17 hydroxyprogestérone et l'absence d'activité de 21 hydroxylase dans les surrénales de plusieurs malades (209, 210).

3° *L'aldostérone dans le défaut de* 21 *hydroxylase.*

L'aldostérone étant un stéroïde porteur d'un hydroxyle en 21, on s'attendrait à priori à ce que sa production soit diminuée dans tous les cas de la maladie, et, par conséquent, à ce que la perte de sel en soit un signe constant. Cependant, celle-ci ne survient que dans un tiers des cas environ. Deux tiers des cas y échappent donc et, bien plus, un normoaldostéronisme, voire un hyperaldostéronisme y sont relevés.

Après un résumé (tableau n° 1 ci-contre) des principales publications à ce sujet, et un bref commentaire de leurs résultats, nous envisagerons les différentes hypothèses physiopathologiques avancées.

Les premiers auteurs (211-215) concluent qu'il n'y a pas de déficit en aldostérone dans l'hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel et à fortiori dans la forme simple, et qu'un facteur natriurétique est vraisemblablement présent. Pour certains, il existe même un hyperaldostéronisme.

La conclusion des auteurs suivants (216-228) est qu'il existe bien, au contraire, un défaut d'aldostérone dans l'hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel, mais non dans la forme simple. En tout cas, pour eux, les malades porteurs de la forme simple répondent de façon satisfaisante à la déplétion sodée ce qui n'est en aucun cas le fait des malades affligés de la perte de sel.

Cette contradiction manifeste pourrait trouver son explication dans la différence des techniques utilisées par les 2 groupes de chercheurs. La méthode biologique (216, 217, 231) et l'estimation visuelle (211, 213-215, 222, 231, 232) n'ont pas la sensibilité nécessaire à la détermination de très petites quantités d'aldostérone et surtout leur spécificité n'a pas été correctement établie (233). Un plus grand crédit pourrait donc être accordé au deuxième groupe de publications dans lesquelles les auteurs utilisent le plus souvent la technique très sensible et très spécifique de double dilution isotopique (234, 235). Si les publications dans lesquelles les valeurs rapportées sont basées sur cette technique indiquaient toutes une déficience en aldostérone (217, 219, 221, 223-225, 227) l'explication pourrait être admise. Ce n'est cependant pas le cas, car les publications plus récentes (229, 230) utilisant cette technique mettent en évidence au contraire un hypersécrétion d'aldostérone.

Nous-même, dans notre laboratoire, avons eu l'occasion d'explorer plusieurs malades.

L'un d'entre eux est une jeune fille avec ambiguité sexuelle, hypertrophie clitoridienne et sinus urogénital. Elle est traitée de l'âge de 9 ans à l'âge de 11 ans par la cortisone, puis le traitement est interrompu par négligence. Revue à l'âge de 18 ans, la virilisation est importante avec hypertrophie musculaire nette, voix grave, hypertricose de la face et absence de développement mammaire normal. Il n'y a pas de puberté normale ni de règles. Les cartilages sont soudés et la malade mesure 1,45 m. Sa tension est à 15/10. Son comportement est de type féminin net. Il n'y a pas de syndrome de perte de sel. Le profil des éliminations stéroïdiennes (17CS = 72 mg/24 h, 17 hydroxycorticostéroïdes (17 OH CS) = 4 mg/24 h, PGT = 48,4 mg/24 h, Déhydroépiandrostérone (DHA) = 13,5 mg/24 h, 11 oxy 17 CS = 29 mg/24h) associé au syndrome clinique affirme le déficit en 21 hydroxylase. Avant la reprise du traitement par l'hydrocortisone, puis sous traitement, une épreuve de restriction sodée est pratiquée. Le tableau (2) en donne les résultats (voir page 32).

En l'absence de traitement, l'élimination de tetrahydroaldostérone urinaire est élevée, et n'augmente pas sous restriction sodée, tandis qu'une fuite urinaire de

Tableau 1

Publication	Excrétion d'aldostérone ou taux de sécrétion µg/24 h			Méthode	Conclusion
	Enfants normaux	Virilisation simple	Perte de sel		
Prader, 1955 (211)	0,3 – 3,5	23 ans 22,4 39 ans 7,7 4,8	1-2 mois 2,5 2 mois 1,0 3 mois 16,7 1 an 14,7 5 ans 59,0	Estimation visuelle	Pas de déficit en aldostérone. Excrétion normale ou augmentée. Présence d'un facteur natriurétique.
Luetscher, 1956 (213) Taux de sécrétion			« quantités normales »	Dosage biologique	Pas de déficit en aldostérone. Présence d'un facteur natriurique.
Jailer, 1959 (215)		18 ans 385,0 19 ans 440,0 9 ans 90,0	5 ans 40,0 9 ans 158,0	Dilution isotopique et dosage biologique	Pas de déficit en aldostérone. Présence d'un facteur natriurétique.
Luetscher Lieberman, 1960 (216)			13 semaines 0,6 6 semaines 1,0 2 semaines 0 7 semaines 3,8 8 semaines 1,1 6 mois 0	Dosage biologique et estimation visuelle	Déficit en aldostérone.

Tableau 1 (suite)

Publication	Excrétion d'aldostérone ou taux de sécrétion µg/24 h									Méthode	Conclusion
	Enfants normaux			Virilisation simple			Perte de sel				
		Taux de base	Sous restriction sodée		B	RS		B	en crise		
Blizzard, 1959 (217)	1 sem. 42 mois	? 1 2	4 6 12	1 sem. 16 sem.	1 3	4 12	9 ans	1	5	Double dilution isotopique	Les sujets avec virilisation simple peuvent augmenter leur production d'aldostérone sous stress alors que ceux avec perte de sel en sont incapables.
Rosenberg, 1960 (214)		0-3,5						B	RS	Dosage biologique Absorption en U.V.	Pas de déficit en aldostérone. Présence d'un facteur natriurétique.
							18 mois 54 mois	1 0	18 28,3		
Bryan, 1965 (218) Taux de sécrétion		26 à 198	110 à 460				2 mois à 5,5 ans	2 à 27	2 à 78	Double dilution isotopique	Déficit en aldostérone dans le cas de perte de sel.
		(6 sujets 4 mois à 6 ans 1/2)					8 malades				
Kowarski, 1965 Taux de sécrétion (220)		22 à 54	120 à 246	184-350 7 malades				B	en crise	Double dilution isotopique	Déficit en aldostérone dans le cas de perte de sel. Augmentation de l'aldostérone dans la virilisation simple.
		(4 sujets 3 jours à 9 mois)					2 sem. 6 jours 13 jours 7 mois 5 ans	64 4 7 29 64	61 11 9 18 61		

Tableau 1 (fin)

Publication	Excrétion d'aldostérone ou taux de sécrétion µg/24 h			Méthode	Conclusion
	Enfants normaux	Virilisation simple	Perte de sel		
Mattox, 1964 (228)		Comme les normaux (6 malades)	Comme les normaux mais n'augmentant pas sous restriction sodée.	Estimation visuelle	Déficit en aldostérone probable mais présence également d'un antagoniste de l'aldostérone.
New, 1965 (223)		Comme les normaux (14 malades)	Bas même sous restriction sodée (14 malades)	Double dilution isotopique	Déficit en aldostérone dans la perte de sel. Aldostérone normale dans la virilisation simple.
Degenhart, 1965 (225)	B / RS 4 mois / 225 135 52 mois / 600 63	Comme les normaux (6 malades)	B / RS 3 mois / 1,7 / 6,8 8 mois / 1,0 / 1,0 51 mois / 8,5	Double dilution isotopique	Déficit en aldostérone dans le cas de perte de sel et non chez les autres.
Hall, 1966 (229)	2 à 14 µg/24 h	4 malades B / RS 21-42 / 73 9-19 / 27 27-34 / 66 11-19		Double dilution isotopique	Hyperproduction d'aldostérone dans la forme simple. Présence de facteurs natriurétiques.
Bartter 1968 Taux de sécrétion (230)		12 malades B / RS 112 à 1697 / 254 à 3244		Double dilution isotopique	Hyperproduction d'aldostérone dans la forme simple. Présence de facteurs natriurétiques.
Sassard, 1969 Taux de sécrétion (288)		5 malades 258 / 455 136 / 348 176 / 436 — / 188 112 / 234		Double dilution isotopique	Hyperproduction d'aldostérone dans la forme simple. Dans tous les cas, augmentation de l'activité rénine plasmatique. Présence de facteurs natriurétiques.

Tableau 2

Traitement	0		Hydrocortisone			
Régime sodé	Normal	13 mEq/24h 0,3mEq/kg/24h	100mEq/24h		15mEq/24h 0,3mEq/kg/24h	
durant depuis	—	6 jours	4 jours	5 jours	4 jours	4 jours
Natriurèse	—	16 mEq/24 heures				
Électrolytes sanguins	normaux	normaux				
Tetrahydroaldostérone urinaire µg/24h	384 355	355	50,5	80	142	47

sodium se manifeste. Sous traitement, l'aldostérone diminue, mais n'est pas, sensiblement, stimulable par la déplétion sodée.

Chez un autre malade, atteint de la forme avec perte de sel, nous avons obtenu les résultats suivants :

Tableau 3

Traitement	Hydrocortisone 15 mg/24h		
Apport sodé	80 mEq/24h	44 mEq/24h	20 mEq/24h
Durant depuis	—	6 jours	6 jours
Natriurèse	—	39 mEq/24h	20 mEq/24h
Électrolytes sanguins	Na = 142 mEq/litre		Na = 133 mEq/litre K = 4 mEq/litre
Tetrahydroaldostérone urinaire µg/24h	11	37,5	13

Il s'agit là, au contraire, d'un hypoaldostéronisme qui réagit peut-être à la déplétion sodée.

Dans le cas des 2 malades suivants, atteints de la forme simple de la maladie, les épreuves de restriction sodée ont conduit aux résultats ci-dessous (Tableau 4) qui révèlent un hypoaldostéronisme ou un normoaldostéronisme stimulables par la restriction sodée.

Premier malade

Tableau 4

Traitement	Hydrocortisone 15 mg/24h							
Apport sodé	3mEq/kg/24h	1 mEq/kg/24h		0,3 mEq/kg/24h			3 mEq/kg/24h	
Durant depuis	—	1 jour	5 jours	1 jour	5 jours	6 jours	1 jour	5 jours
Tetrahydroaldostérone urinaire µg/24h	5,5	5	4	17	29	83	22	20

Deuxième malade

Traitement	Hydrocortisone 10 mg/24 h						
Apport sodé	51 mEq/24h		3 mEq/24h	1 mEq/24h		0,3 mEq/24h	
Durant depuis	4 jours	5 jours	5 jours	4 jours	5 jours	4 jours	5 jours
Tetrahydroaldostérone urinaire µg/24h	14,5	18,5	15	43	46	38,5	55,5

Nos résultats font donc apparaître également l'existence de cas avec hyperaldostéronisme à côté de cas s'accompagnant d'hypoaldostéronisme. Il est tout à fait vraisemblable, par conséquent, qu'il existe plusieurs mécanismes physiopathologiques impliqués de façon variable. Un certain nombre d'hypothèses que nous allons maintenant envisager tentent d'intégrer ces différents résultats en un ensemble cohérent.

a) 1re hypothèse

Les malades atteints du syndrome avec perte de sel ont un défaut de la 21 hydroxylation des précurseurs de l'aldostérone (progestérone) aussi bien que des précurseurs du cortisol (17 α hydroxyprogestérone), alors que les patients atteints de la forme simple de la maladie souffrent seulement d'un défaut de la 21 hydroxylation de la 17 hydroxyprogestérone.

On serait donc en présence de 2 enzymes différents spécifiques chacun d'un des substrats (218). Il pourrait s'agir également d'une même molécule enzymatique qui aurait subit, soit une modification sur son site actif n'affectant, dans un cas que l'affinité pour un des substrats, et dans l'autre pour les deux, soit encore deux modifications à des sites différents (225).

Le tableau suivant résume les arguments en faveur de cette théorie ou en opposition avec elle.

EN FAVEUR	EN OPPOSITION
Aldostérone diminuée dans l'hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel.	Aldostérone normale, voire augmentée dans l'hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel.
Aldostérone normale ou augmentée dans l'hyperplasie surrénale congénitale simple (a).	Aldostérone diminué dans l'hyperplasie surrénale congénitale simple.
Augmentation de l'aldostérone sous restriction sodée dans l'hyperplasie surrénale congénitale simple, pas d'augmentation dans la forme avec perte de sel.	
Différence génétique entre forme simple et forme avec perte de sel (236, 23).	Pas de différences génétiques entre les 2 formes (238).
Constantes physiques différentes des enzymes impliqués dans la 21 hydroxylation de la progestérone d'une part, de la 17 hydroxyprogestérone de l'autre (239).	
Sous traitement corticoïde suffisant pour ramener les 17 CS à la normale sécrétion d'aldostérone normale et stimulable (220, 223, 230) (b).	

L'hypothèse s'accorde à priori aussi bien de l'existence ou non d'un facteur natriurétique supplémentaire.

Le schéma physiopathologique d'une forme simple de la maladie peut en effet s'envisager des 2 manières suivantes (230). (Schéma 8 ci-après).

(a) En effet, si dans la forme simple l'enzyme de la voie de l'aldostérone n'est pas touché, ou bien l'aldostérone est normale, ou bien elle est augmentée, soit, par accumulation de ses précurseurs, soit par l'intermédiaire des facteurs natriurétiques (Cf hypothèse A et hypothèse B).

(b) En effet, s'il y avait dans la forme simple un bloc partiel ou même potentiel de la 21 hydroxylation de la progestérone l'inhibition de la production de l'ACTH par les glucocorticoïdes ajoutés au blocage, devrait conduire à une diminution de la production d'aldostérone.

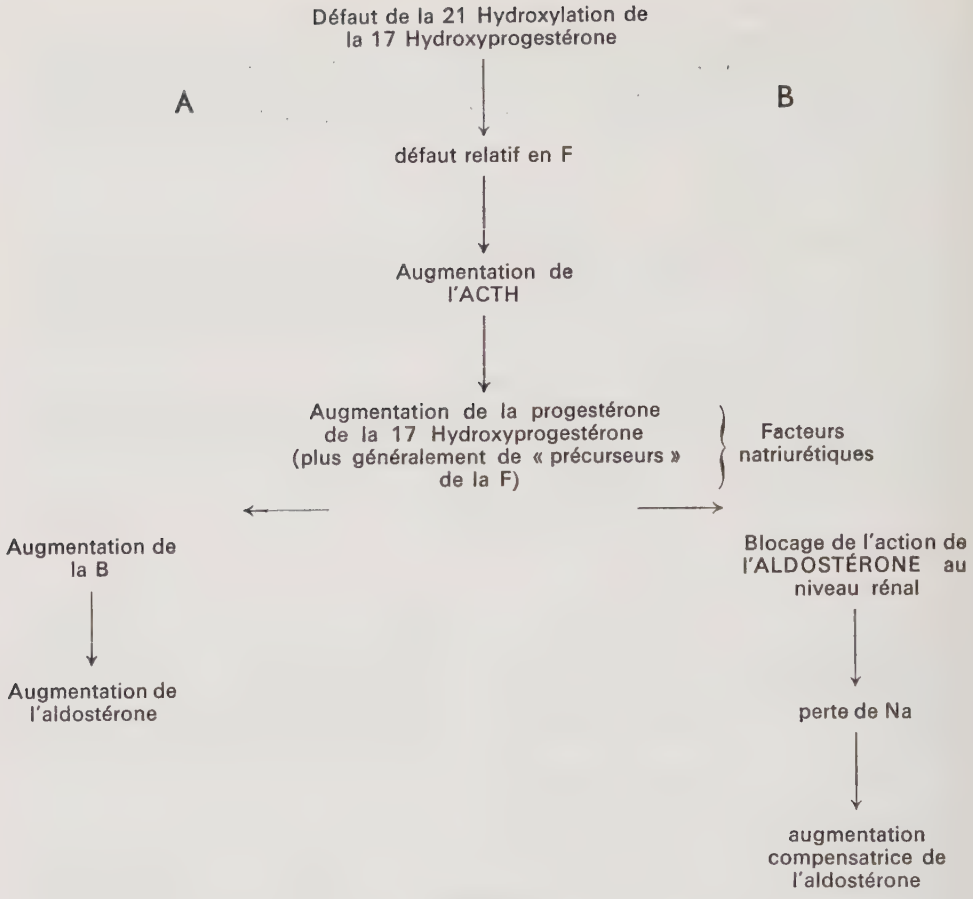


Schéma 8

A l'encontre de l'hypothèse A, va l'absence de tout signe clinique d'hyperaldostéronisme relevée par les auteurs mêmes qui trouvent une augmentation de la production d'aldostérone (229, 230).

Il reste à démontrer pour accréditer l'hypothèse B la présence de précurseurs natriurétiques du cortisol. Un léger pouvoir natriurétique a été établi pour la progestérone et la 17 αhydroxyprogestérone (240-242). Neher et coll. ont isolé de l'urine une quinzaine de stéroïdes 16 hydroxylés, qui semblent natriurétiques (226, 243) ce que confirme Bernstein (244). Par ailleurs, plus récemment Reynolds (245) et Janovski et coll. (246) mettent en évidence une production accrue de ces 16 αhydroxystéroïdes dans l'hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel. D'autres substances natriurétiques, présentes dans les urines des malades atteints d'hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel, ont été décrites (214, 247). Certains androgènes seraient natriurétiques (248, 249).

Cependant, George et coll. (250) s'inscrivent en faux contre le pouvoir natriurétique des composés 16 αhydroxylés et Van Wyck et coll. (251) ne mettent en évidence aucun composé à action natriurétique.

Dans l'hypothèse d'un hyperaldostéronisme secondaire, les renseignements sur le système rénine-angiotensine des malades seraient intéressants. Dans le cas du malade de Hall (229), il semble que l'angiotensinémie soit élevée et pour cet auteur l'hyperaldostéronisme passe bien par ce relais. Plus récemment Sassard

et coll. (288) ont noté une augmentation de l'activité rénine dans les 7 cas qu'ils ont explorés. Le peu de données à ce sujet oblige à rester dans l'expectative.

Les résultats sont donc là encore éminemment contradictoires, et à l'heure actuelle aucune certitude au sujet de l'existence de facteurs natriurétiques dans l'hyperplasie surrénale congénitale ne peut être acquise.

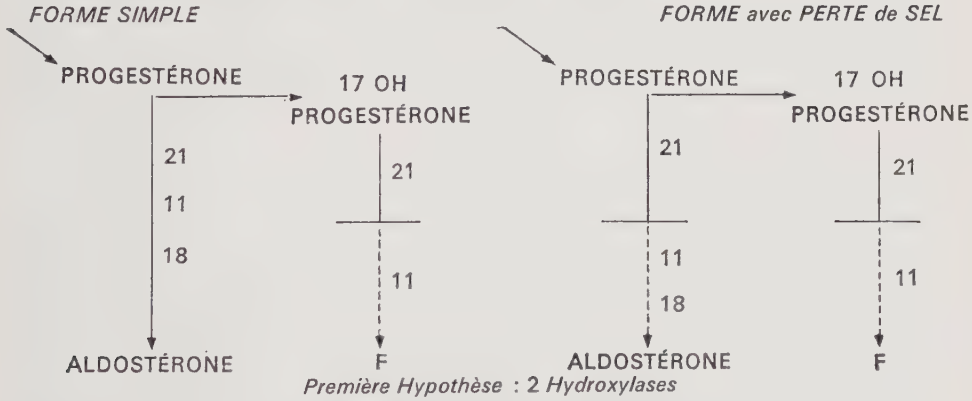
b) 2e hypothèse.

Les malades affligés de la perte de sel ont un défaut de 21 hydroxylase plus sévère que ceux atteints de la forme simple de la maladie. Cette hypothèse implique que la progestérone et la 17 αhydroxyprogestérone dépendent du même enzyme d'hydroxylation.

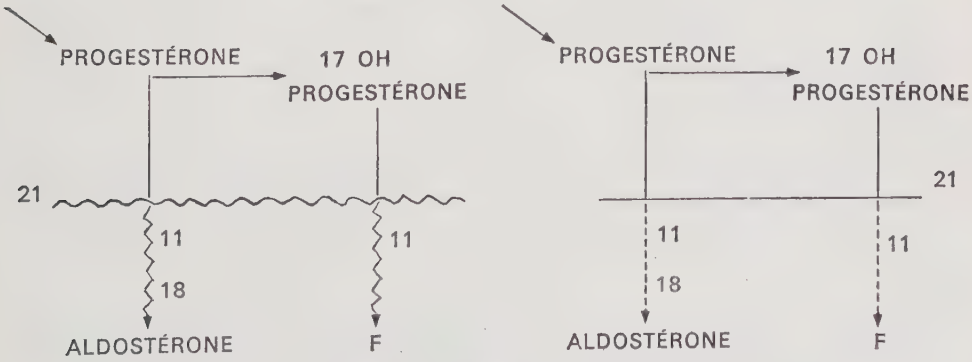
Le tableau suivant résume les divers arguments en faveur de cette hypothèse et ceux qui y sont opposés :

POUR	CONTRE
Plus grand déficit en cortisol dans la forme avec perte de sel que dans la forme simple (223, 228, 252, 253).	
Excrétion de 17 CS et de PGT plus élevée dans la forme avec perte de sel que dans la forme simple (252).	
Excrétion normale ou diminuée de l'aldostérone dans la forme simple, n'augmentant sous restriction sodée (218).	Hyperproduction d'aldostérone dans la forme simple (229, 230).

Le schéma (9) résume les 2 premières hypothèses.



Première Hypothèse : 2 *Hydroxylases*



Deuxième Hypothèse : 1 *Hydroxylase*

Schéma 9

c) 3e hypothèse.

Tout comme dans la deuxième hypothèse, les malades atteints du syndrome avec perte de sel ont un défaut enzymatique plus sévère que les autres, mais il existe en outre un ou plusieurs facteurs natriurétiques (220, 254).

Le tableau suivant résume les arguments pouvant être retenus pour ou contre cette théorie :

POUR	CONTRE
Hyperaldostéronisme des formes simples (220, 229, 230) (a).	
L'ACTH conduit chez ces malades à une augmentation de la natriurèse (254, 257) (b).	Absence de diminution de la perte sodée sous traitement par les corticoïdes (218) (d).
Résistance au traitement par la DOC (c).	

4° *Conclusion.*

Si elle n'apporte, pour le moment, aucune réponse précise, l'étude physiopathologique de l'hyperplasie surrénale congénitale par défaut de 21 hydroxylase a du moins le mérite de soulever énormément de problèmes. En particulier, elle pose celui de savoir s'il existe ou non deux systèmes enzymatiques différents, responsables l'un de la 21 hydroxylation de la progestérone, l'autre de celle de la 17 αhydroxyprogestérone. Seuls l'isolement et la caractérisation des systèmes enzymatiques pourront permettre de trancher le problème.

(a) En effet, dans les formes simples, à défaut enzymatique léger, les facteurs natriurétiques sont responsables d'un aldostéronisme secondaire. Les malades chez qui la perte de sel apparaît sont ceux où le défaut de 21 hydroxylase est suffisamment prononcé pour interdire un hyperaldostéronisme réactionnel efficace.

(b) Attribuée dans cette hypothèse à l'augmentation de la production ainsi provoquée des facteurs natriurétiques. Les contradicteurs opposent notamment que les préparations d'ACTH ont pu être contaminées par la vasopressine (204, 250, 258-263). D'autre part, il semble que la réponse des sujets normaux à l'ACTH en ce qui concerne la natriurèse soit variable (189, 264-267).

(c) Attribué à l'existence des facteurs natriurétiques. On lui oppose le fait que la dose utile de DOC semble en rapport avec l'âge du malade et que de jeunes Addisoniens requièrent aussi des doses élevées de DOC (227).

(d) En effet, si la perte de sel est due à des facteurs natriurétiques précurseurs du cortisol, tandis que l'aldostérone bloquée elle-même dans sa propre synthèse ne peut atteindre un niveau suffisant pour s'y opposer, la suppression de l'hypersécrétion de l'ACTH par le traitement doit diminuer, sinon supprimer la perte de sel.

LE DÉFICIT EN 11 HYDROXYLASE

Il est dix fois moins fréquent que le précédent. Il associe un syndrome de virilisation et une hypertension artérielle permanente, en règle modérée, non influencée par le régime désodé, mais réagissant à la corticothérapie. Il a été individualisé par Shepard en 1951 (268) et Wilkins et coll. en 1952 (269). C'est Eberlein et Bongiovanni (270-272), en 1955, qui démontrèrent que ce type d'hyperplasie surrénale congénitale était associé à un blocage de la 11 hydroxylation avec la production et la sécrétion de quantités importantes de 11 désoxycortisol (S) et de 11 désoxycorticostérone (DOC). Ils notèrent également la présence en grande quantité dans les urines de 3 α17 α21 trihydroxyprégnane 20 one et de 3 α 21 dihydroxyprégnane 20 one. Le PGT peut y être légèrement augmenté mais moins que lors du déficit en 21 hydroxylase. L'élément caractéristique du déficit est l'élévation des corticoïdes plasmatiques et urinaires imputable à la S et ses métabolites. L'hyperandrogénie répond au même mécanisme que dans la forme avec défaut en 21 hydroxylase. L'hypertension semble liée à l'hyperproduction de DOC et au bilan sodé positif qu'elle induit; cependant, des formes normotensives ont été décrites (273-277).

Les taux d'excrétion et de sécrétion de l'aldostérone dans cette forme d'hyperplasie surrénale congénitale qui touche à priori la voie de l'aldostérone. ont été étudiés par différents auteurs.

Kowarski et coll. (220) font état de taux d'aldostérone bas. Bongiovanni (227) et New (223) rapportent des résultats semblables chez un malade traité aux glucocorticoïdes qui se montre incapable d'élever sa production sous restriction sodée. Dyrenfurth et coll. (275) détectent également de petites quantités d'aldostérone dans les urines d'un patient atteint d'un déficit confirmé en 11 βhydroxylase.

Nous-même avons exploré un cas avec hypoaldostéronisme et sans hypertension. Il s'agit d'une petite fille née à terme, sans aucune anomalie de développement au cours des premiers mois, sauf une crise convulsive possible, sans fièvre, à l'âge de un mois. Elle ne présente aucun signe de déshydratation ni aucun trouble digestif. L'ambiguité sexuelle est remarquée à l'âge de 2 ans. Il existe un sinus uro-génital. Le caryotype est féminin. L'ionogramme sanguin est normal, l'urographie intraveineuse ne montre aucune anomalie. La tension artérielle est à 10/5. Les premiers examens biologiques montrent des 17 CS et 17 OHCS urinaires un peu élevés. Un bilan stéroïdien plus précis est ensuite pratiqué. Les 17 OHCS urinaires sont augmentés à 16,5mg/24 h représentés essentiellement par la THS (10,8 mg/24 h). Les 17 CS sont également élevés : 7,7 mg/24 h. Le taux urinaire du prégnanetriol est de 1,18 mg/24 h. Le taux de sécrétion du cortisol est insuffisant (2,7 mg/48 heures, soit 3,75 mg/m^2/24 heures. Sans aucun traitement et sous apport sodé de 6 mEq/24 heures, la natriurèse est de 9 mEq/24 heures, la tétrahydroaldostérone urinaire est basse (7 μg/24 heures) et la TH DOC urinaire est de 561 γ par 24 heures. Sous restriction sodée, la tétrahydroaldostérone passe à 15,3 μg/24 h. Après 3 jours de cortancyl, la tétrahydroaldostéronurie est de 7,5 μg/24 h et le PGT est revenu à la normale (0,1 mg/24 h). Une autre épreuve de restriction sodée, pratiquée plus tard, ne montre aucune réponse à ce stimulus.

Par contre, Holub et coll. (278) décrivent une production normale d'aldostérone chez un malade atteint de la forme hypertensive de l'hyperplasie surrénale congénitale, et nous-même avons eu l'occasion d'explorer le cas d'un patient de 17

ans, hypertendu, avec le profil stéroïdien caractéristique du bloc, qui présentait une production d'aldostérone subnormale et stimulable par la restriction sodée. De même, l'excrétion d'aldostérone est normale dans les cas publiés par Bricaire (279) et Gilbert-Dreyfus (280).

Loras et coll. (281) étudient 4 sujets atteints d'hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 11 β hydroxylase confirmé et rapportent des taux de sécrétion d'aldostérone, sous traitement, subnormaux, augmentant sous restriction sodée. En l'absence de thérapeutique, ils notent au contraire une hyposécrétion d'aldostérone qu'ils attribuent à une inhibition, passant vraisemblablement par le système rénine-angiotensine, par le taux élevé de DOC. Cette théorie implique l'intervention du système rénine-angiotensine, — ou d'un système encore ignoré — notamment au niveau du passage DOC ——→ aldostérone.

Lim et coll. (282) mettent en évidence, chez un jeune garçon, atteint d'un déficit vraisemblablement incomplet (augmentation des excrétions de tétrahydro 11 désoxycortisol (THS), tétrahydro 11 désoxycorticostérone (TH DOC) et 11 désoxy 17 céto stéroïdes, mais tétrahydrocortisol (THF), tétrahydrocortisone (THE), tétrahydrocorticostérone (THB) et 11 oxy 17 cétostéroïdes urinaires normaux) une excrétion augmentée qui revient à la normale, comme la tension artérielle, sous traitement suppressif par le triméthyl acétate de prednisolone.

Si les premiers auteurs (220, 223, 227, 275) donnent donc les résultats que logiquement l'on pouvait attendre dans un tel déficit, les dernières publications (278) et surtout (281, 282) amènent à se poser des questions du type de celles soulevées dans l'hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21 hydroxylase. Elles indiquent, en effet, que la voie de synthèse menant à l'aldostérone peut ne pas être apparemment altérée, voire peut conduire à une libération accrue d'aldostérone, alors même que sur les voies des glucocorticoïdes et des androgènes, la 11 hydroxylation est déficiente. Les résultats de Loras (281) en effet, impliquent que la 11 hydroxylation de la DOC — dont le mécanisme de production en excès n'est alors guère évident — est normale, sinon sous traitement par les corticoïdes, qui font baisser le taux d'ACTH et le niveau de DOC, la production d'aldostérone devrait diminuer. Or c'est tout le contraire que les auteurs observent et ils attribuent ce phénomène à la levée de la frénation due à la DOC. Il aurait été intéressant de connaître le taux de rénine de ces malades.

Le cas de Lim et coll. (282) est encore plus troublant, puisqu'il montre une hyperproduction concommitante de DOC et d'aldostérone. Ou bien il faut admettre que la DOC produite en excès n'est pas capable d'inhiber par son effet minéralo-corticoïde la production d'aldostérone, ce qui ne semble guère acceptable et éliminerait un certain nombre d'hypothèses pathogéniques, ou bien que la production d'aldostérone est puissamment stimulée par un autre facteur, probablement par l'ACTH. Celui-ci, en effet, produit en excès, agirait en augmentant la synthèse des précurseurs de l'aldostérone. Cela implique soit que la 11 hydroxylation de la DOC ne soit pas diminuée, ce qui n'est guère compatible avec son accumulation, soit que la voie biosynthétique, dans ce cas, passe par un autre précurseur que la DOC, dont la 11 hydroxylation ne serait pas atteinte.

Des études sur des séries plus nombreuses seraient nécessaires pour tenter de dégager des certitudes de ces observations contradictoires. Leur étude est d'autant plus malaisée que l'hyperproduction de DOC qui est logiquement attribuée au défaut de sa transformation ultérieure en B dans la voie menant à l'aldostérone est susceptible de réagir de façon secondaire sur la production de ce stéroïde de par ses propriétés sur la rétention du sodium. On retrouve là, en quelque sorte, un problème analogue à celui introduit par l'existence probable de stéroïdes natriurétiques dans l'hyperplasie surrénale congénitale par défaut de la 21 hydroxylase.

Cette étude physiopathologique met cependant l'accent sur l'existence éventuelle d'iso-enzyme de 11 hydroxylation, qui ne pourra être confirmée, ou infirmée, encore une fois que par l'isolement des complexes enzymatiques impliqués. Elle rappelle également l'existence, toujours possible de voies accessoires qui peuvent prendre de l'importance dans certains cas pathologiques.

Les schémas (10, 11 et 12) résument les diverses hypothèses.

— Défaut de : 11 β Hydroxylase avec hypoaldostéronisme (théorie uniciste)

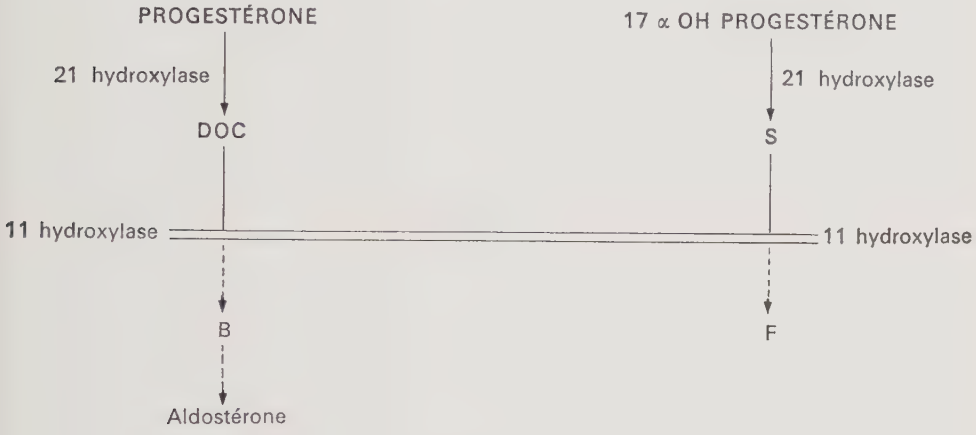


Schéma 10

— Défaut de : 11 hydroxylase avec hypoaldostéronisme mais normoaldostéronisme sous traitement.

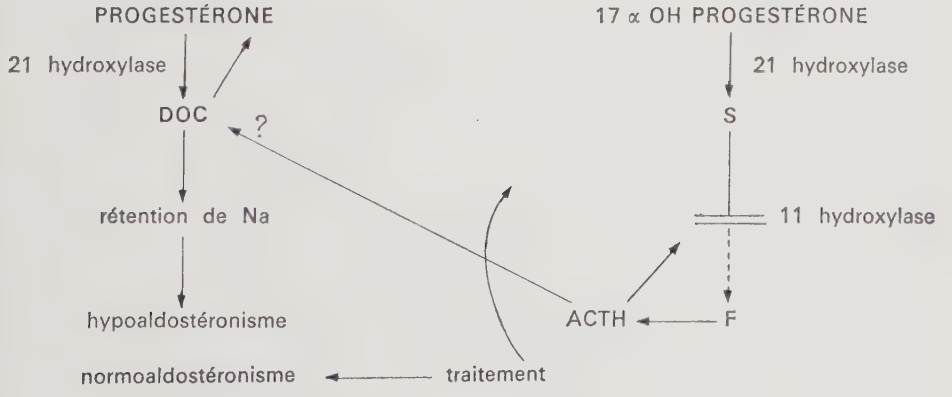


Schéma 11

— Défaut de 11 β hydroxylase avec hyperaldostéronisme.

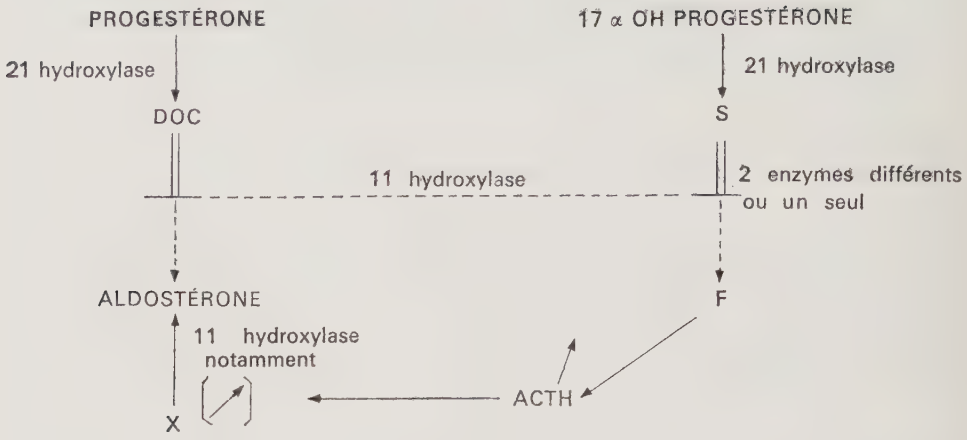


Schéma 12

DEFAUT DE 17 HYDROXYLASE

La 17 hydroxylation n'intervenant pas à priori dans la synthèse de l'aldostérone, on s'attendrait à ce que le déficit de l'enzyme responsable n'entraîne aucune modification de ce stéroïde.

Pourtant, Biglieri (283, 284) qui individualise le syndrome en 1966, trouve chez son malade un taux de sécrétion d'aldostérone virtuellement nul. Il s'agit d'un adulte génotypiquement féminin qui a perdu tous ses caractères sexuels secondaires et présente une hypertension artérielle avec alcalose hypokaliémique. Il souffre en outre d'infection à répétition et de crises d'hypoglycémie. Le cortisol n'est pas détectable dans le plasma ni ses métabolites dans les urines. Le produit majeur est la B ; la DOC est également élevée et l'hypertension artérielle lui est attribuée. Les 17 CS et les œstrogènes urinaires sont virtuellement absents. La 18 hydroxy-tétrahydro 11 dehydrocorticostérone (18 OH THA) est élevée, mais l'aldostérone pratiquement nulle. Sa sécrétion n'augmente pas sous ACTH, sous restriction sodée ni natriurèse induite par la dexaméthasone. Aucune activité rénine plasmatique n'est détectée.

Goldsmith et coll. (285) décrivent le cas d'une jeune fille atteinte d'aménorrhée primaire avec absence de développement des caractères sexuels secondaires et hypertension. Ils relèvent également une hypokaliémie et une augmentation du volume sanguin. Le taux de sécrétion du cortisol est bas, les 17 OHCS urinaires sont inférieures à 2 mg/24 h. Aucune trace de PGT n'est détectée dans les urines. L'ACTH intra-veineux n'augmente ni le cortisol plasmatique ni les 17 OH CS urinaires. Les 17 CS urinaires totaux sont dans les limites normales mais une analyse plus fine montre l'absence de déhydroépiandrostérone (DHA), et la faiblesse de l'élimination de l'androstérone et de l'étiocholanolone. Dans le plasma, ni la testostérone, ni l'androstènedione ne sont mis en évidence. L'ACTH plasmatique est augmenté. Il y a donc bien des signes d'hyperplasie surrénale congénitale compatible avec un défaut de 17 hydroxylation.

Les taux de production de DOC et de B sont considérablement augmentés, alors que celui de l'aldostérone est diminué. Le rapport DOC/B se situe dans les limites normales. La progestérone plasmatique et le prégnandiol urinaire sont augmentés.

L'activité rénine plasmatique est indécelable. Sous déxaméthasone, la kaliémie augmente, la tension artérielle retourne à la normale, les productions de DOC et de B se normalisent, tandis que l'activité rénine plasmatique apparaît, et qu'augmente la production d'aldostérone.

Cependant New et Peterson (286) trouvent au contraire un hyperaldostéronisme chez un jeune garçon atteint vraisemblablement d'un déficit léger en 17 hydroxylase. Le malade présente en effet les signes classiques d'un hyperaldostéronisme primaire (hypertension, alcalose hypokaliémique, activité rénine plasmatique basse, volume plasmatique augmenté). Sous régime sodé normal ; l'excrétion urinaire et le taux de sécrétion de l'aldostérone sont, d'après les auteurs, élevés, ainsi que l'aldostérone plasmatique. Les œstrogènes, le prégnanetriol (PGT) et les 17 CS urinaires sont normaux. Les 17 OHCS urinaires sont à la limite inférieure de la normale. Il n'y a pas de modification significative de l'aldostérone urinaire, en surcharge ou en restriction sodée. Sous dexaméthasone, l'excrétion d'aldostérone diminue considérablement, en même temps que l'hypertension artérielle disparaît, la natriurèse augmente et le bilan du potassium devient positif. L'ACTH, injecté en intramusculaire, pendant 11 jours, ne modifie pas

l'excrétion d'aldostérone ni celle des 17 CS. La tension n'est pas modifiée ni les balances sodique et potassique. Les 17 OHCS augmentent légèrement. En injection intraveineuse, l'ACTH provoque une augmentation normale des 17 OHCS urinaires, une augmentation considérable de l'excrétion de l'aldostérone accompagnée d'un regain d'hypertension artérielle. Sous métopirone, l'aldostérone et les 17 OHCS urinaires diminuent d'abord (2 jours) puis remontent énormément (9 jours) suggérant un phénomène d'échappement à l'inhibition par la métopirone. Durant le traitement à la métopirone, l'hypertension artérielle est plus sévère que jamais.

De même, Miura et coll. (287) rapportent le cas d'une jeune fille de 17 ans, présentant essentiellement des céphalées, une certaine raideur des épaules, et des crises d'asthénie musculaire générale. Sa tension artérielle est élevée. Elle ne porte pas de pigmentation anormale, son aspect est celui d'une jeune fille normale, les organes génitaux sont normaux ; il n'y a ni virilisme, ni hypogonadisme ; les régles sont régulières. Les fonctions rénales sont normales. On note une hypokaliémie, une hyperproduction d'aldostérone et une activité rénine plasmatique très faible. Une intervention chirurgicale est pratiquée qui enlève la surrénale gauche et la moitié de la droite. L'examen des pièces montre une hyperplasie bilatérale des zones fasciculées et réticulées. Après l'opération, la tension artérielle reste élevée, comme la production d'aldostérone. La kaliémie reste basse. La dexaméthasone ramène ces éléments à la normale. Les études hormonales montrent : une augmentation des sécrétions d'aldostérone et de B, une diminution de la sécrétion du cortisol, des 17 OHCS urinaires à la limite inférieure de la normale, avec THS normale, des 17 CS urinaires diminués, une augmentation de l'excrétion urinaire du pregnandiol en contraste avec un PGT bas, une augmentation de la sécrétion de DOC sous métopirone alors que les 17 OHCS augmentent très peu. L'ACTH plasmatique est augmenté.

Une fois encore, les résultats sont contradictoires, et ne rendent pas la discussion claire. Envisageons d'abord le cas de New et Peterson (286). On peut regretter que les auteurs ne communiquent pas leurs valeurs normales concernant l'aldostérone ce qui ne permet pas d'apprécier l'importance de l'hyperaldostéronisme. De même, tout renseignement au sujet de la DOC et de la B fait défaut. Cependant, le fait que la tension artérielle est particulièrement élevée alors même que le niveau d'aldostérone est bas, laisse penser qu'un autre stéroïde que l'aldostérone peut être responsable de cette hypertension. Les auteurs envisagent un bloc partiel de la 17 hydroxylation, qui ne touche pas d'ailleurs les gonades (augmentation normale de la testostérone plasmatique et des 17 CS sous HCG), responsable d'un taux de cortisol bas provoquant une hyperproduction d'ACTH visant à ramener ce taux à la normale et conduisant en même temps à un hyperaldostéronisme « secondaire ». Les conclusions de Miura et coll. (287) sont dans leur ensemble identiques. Les auteurs trouvent d'ailleurs une production de B augmentée, compatible avec cette hypothèse. La production de DOC est cependant normale à l'état basal, ce qui n'est guère explicable avec ce schéma physiopathologique.

Les cas de Biglieri (283, 284) et Goldsmith et coll. (285) sont très voisins. Le malade de Biglieri a seulement, semble-t-il, un déficit plus complet de 17 hydroxylation puisque sa sécrétion de cortisol est nulle. L'hypoaldostéronisme observé par les 2 auteurs se voit attribuer par l'un et l'autre deux explications différentes : Biglieri envisage l'association au déficit en 17 hydroxylase d'un second défaut enzymatique portant sur la chaîne menant à l'aldostérone, tandis que Goldsmith et coll., au contraire, font intervenir comme New et Peterson l'augmentation de l'ACTH. Mais, pour eux, celui-ci est responsable de l'augmentation de la production de B et de DOC. Cette dernière, provoquant par l'hypervolémie qu'elle induit un hypoaldostéronisme secondaire passant par le système rénine-angiotensine.

La pathogénie, qu'il s'agisse d'hyper- ou d'hypoaldostéronisme n'est donc pas claire. Ces études permettent néanmoins de poser un certain nombre de problèmes. En particulier, dans l'hypothèse de Biglieri, y a-t-il un complexe enzymatique multifonctionnel (activité 17 hydroxylase + une activité enzymatique de la voie de l'aldostérone) ? C'est peu vraisemblable, en raison de la localisation subcellulaire différente de la 17 hydroxylase et des enzymes spécifiques de la voie de l'aldostérone.

Comme l'on sait, d'autre part, par des études chez l'animal, que les hydroxylases sont des ensembles complexes constitués par plusieurs systèmes protéiques à travers lesquels circule le flux électronique et terminés par la protéine spécifique de l'hydroxylation concernée, on peut également envisager le défaut de synthèse d'un des maillons de la chaîne, ou bien encore le défaut d'organisation de la chaîne elle-même. Ces remarques sont aussi valables bien entendu, dans le cas de déficits enzymatiques simples qui peuvent donc porter sur l'un ou l'autre des éléments constitutifs des systèmes d'hydroxylation, mais sont particulièrement intéressantes dans l'hypothèse de Biglieri, ou un élément commun aux 2 hydroxylases visées serait déficitaire.

Une confirmation éventuelle de telles hypothèses ne pourrait être apportée, encore une fois, que par l'isolement des enzymes.

Quant à l'hypothèse de l'intervention du système rénine-angiotensine, dans le cas de l'hyperproduction de DOC, elle semble impliquer, encore une fois, une intervention de ce système au niveau du passage B ——→ aldostérone, ou l'action, à ce niveau, d'un système encore inconnu.

Les schémas (13, 14 et 15) résument les différentes hypothèses pathogéniques proposées (voir schémas ci-après).

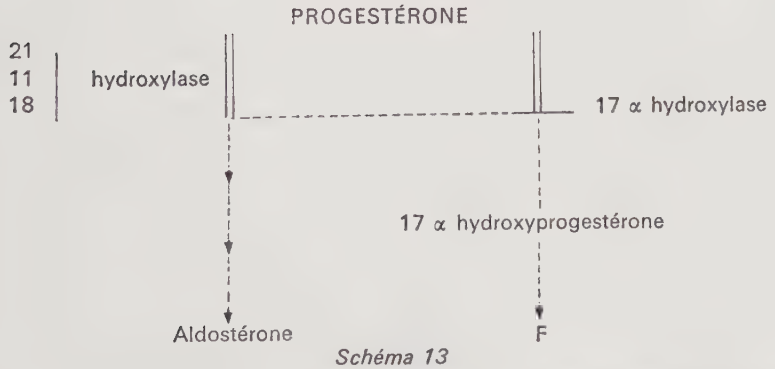


Schéma 13

— Défaut de : 17 hydroxylase avec hypoaldostéronisme : un déficit enzymatique double

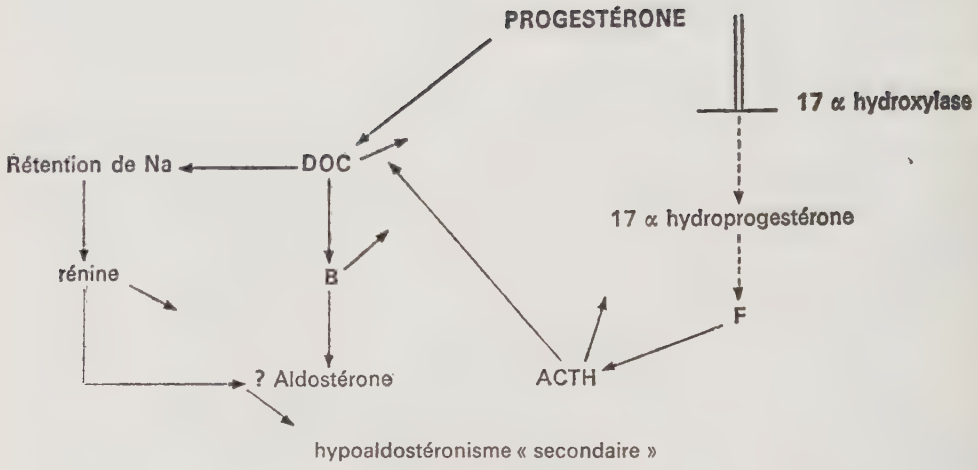


Schéma 14

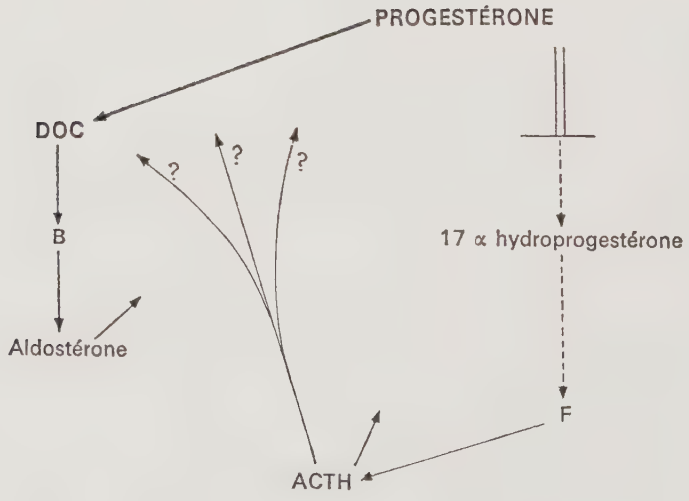


Schéma 15

— Défaut de 17 hydroxylase avec hyperaldostéronisme

LES HYPOALDOSTÉRONISMES ISOLÉS

INTRODUCTION.

L'hypoaldostéronisme isolé est une entité qui a été rarement décrite, caractérisée par une hypoproduction d'aldostérone accompagnée d'un fonctionnement surrénalien, par ailleurs, tout à fait normal.

Les signes cliniques majeurs du syndrome sont les suivants : fatigabilité, asthénie, hypotension, anorexie, vomissements, déshydratation, crises de paralysie et d'arythmie cardiaque, retard de croissance. Ils sont, selon les cas, diversement associés. Ils s'accompagnent sur le plan biologique d'hyponatrémie avec hyperkaliémie, tandis que l'élimination urinaire de l'aldostérone et de ses métabolites est basse ou nulle ; les 17 CS, les 17 OHCS et le prégnanetriol sont par ailleurs en quantité normale. L'activité rénine plasmatique est élevée.

C'est en 1964 que Visser et Cost (289-291) et Ulick et Coll. (292) individualisent les deux déficits enzymatiques responsables : le défaut de 18 hydroxydeshydrogénase et le défaut de 18 hydroxylase. Nous résumerons d'abord les cas les mieux étudiés, c'est à dire les observations princeps (289, 290, 292) et celles qui les ont suivies depuis 1964 et qui concernent presque exclusivement des enfants ; puis une revue de la littérature, en général antérieure à 1964, rappelera brièvement les cas qui pourraient être, à postériori, rangés dans le cadre des hypoaldostéronismes isolés.

1° *Le déficit en* 18 *hydroxylase.*

L'observation de Visser et Cost (289, 290) concerne deux enfants, respectivement âgés de 5 et 11 semaines, atteints d'un syndrome de perte de sel. Un enfant de 14 ans, de la même famille, aurait été vu, à l'âge de 3 semaines, avec des signes cliniques identiques : déshydratation, vomissements, anorexie, retard de croissance, crises fébriles. Les organes génitaux externes sont normaux ; il n'y a pas d'hyperpigmentation. La natrémie est basse, la kaliémie élevée. L'aldostérone est absente des urines et n'apparaît pas sous ACTH. Les 17 CS totaux, les 17 OHCS urinaires sont normaux ainsi que le P.G.T. Par contre, B, A, THA, THB, et allo THB sont considérablement augmentés. F, E, THF, THE, et allo THF sont normaux pour l'âge des sujets. De petites quantités de DOC sont retrouvées chez ces 2 nouveaux-nés. Le rapport F total sur B total est anormalement bas et augmente peu sous ACTH. Le profil stéroïdien observé est compatible avec un défaut de la 18 hydroxylation de la B.

En 1964 également Posner et Jacobs (293, 294) décrivent le cas d'un jeune homme présentant des attaques de paralysies musculaires généralisées, associées à une hyperkaliémie persistante avec tendance à la perte de sel et à l'acidose métabolique. L'excrétion d'aldostérone urinaire est basse, n'augmentant pas sous restriction sodée, ni sensiblement sous ACTH. Le taux de secrétion de l'aldostérone est très faible. Les autres fonctions corticosurrénaliennes sont normales. Les

auteurs rapportent l'existence en quantités anormales dans les urines de THB qui s'accroît sous ACTH tandis que l'aldostérone reste virtuellement absente. La THS est également élevée mais les métabolites de la F dans les urines sont présents en quantité normale, ceux de la DOC sont absents. L'angiotensine II ne provoque pas l'apparition d'aldostérone dans les urines. Vers la fin de leur période d'observation de 18 mois les auteurs voient apparaître, de façon inopinée, sans rapport apparent avec aucun traitement, dans 2 échantillons d'urines, des quantités appréciables d'aldostérone.

Jean, Legrand et Coll. (295) en 1969 rapportent le 3e cas de ce déficit. Il s'agit d'une petite fille qui présente dès sa naissance une anorexie opiniâtre, une prise de poids très lente, et une instabilité thermique. Il n'y a ni diarrhée ni vomissements. L'enfant paraît hypotrophique et légèrement désydratée. Les organes génitaux externes sont normaux. Aucune pigmentation anormale n'est notée. Les examens biologiques révèlent une hyponatrémie, une hypochlorémie et une hyperkaliémie. La natriurèse est augmentée. Les 17 CS, 17 OHCS et le prégnandiol urinaire sont normaux. Il n'y a pas de P.G.T. Le taux de secrétion de l'aldostérone est diminué, contrastant avec un taux élevé de rénine plasmatique. Les métabolites du cortisol sont dans la zone normale. Le taux de secrétion de la 18 OHB, en phase d'hyponatrémie, est très nettement insuffisant. Le rapport de la secrétion de la 18 OHB à celle de l'aldostérone est sensiblement normal. Par contre, l'élimination urinaire des métabolites de la B est élevée ainsi que celle de la THDOC. Le blocage se situe donc bien, semble-t-il au niveau, de la 18 hydroxylation de la B.

La même année, Vagnucci (296) décrit le cas d'un homme de 82 ans venu consulte rparce qu'il ne « se sent pas bien » et présente des nausées sans vomissements. Il est porteur d'une insuffisance cardiaque congestive traitée. L'examen révèle une hyperkaliémie marquée. L'aldostérone urinaire est virtuellement absente même sous stimulation (régime hyposodé, hypovolémie provoquée, station debout, angiotensine II). La tétrahydroaldostérone et la 18 OH THA sont basses. Les autres fonctions surrénaliennes sont normales, à l'exception d'une légère élévation du taux de THS. Le taux de sécrétion de la B est normal, celui de la DOC légèrement élevé et augmente peu sous ACTH. B et DOC urinaire sont dans la zone normale et n'augmentent pas sous ACTH. La rénine est présente dans le plasma et augmente en station debout.

Les profils stéroïdiens dans les deux cas de l'enfant publiés (289, 290, 295) s'accordent tout à fait bien avec l'hypothèse d'un déficit en 18 hydroxylase. Les deux cas de l'adulte (293, 294, 296) appellent les remarques suivantes.

Posner et Jacobs (293, 294) attribuent les troubles observés chez leur malade à un défaut de 18 hydroxylase sur la seule foi de l'excès de THB urinaire, augmentant encore sous ACTH alors que l'aldostérone reste absente. Ils ne donnent aucune information à propos de la 18 OHTHA et ils indiquent que le taux de sécrétion de la DOC est normal. Vagnucci (296) propose le même défaut basé ici au contraire sur une diminution de la 18 OH THA ; mais le taux de sécrétion de la B est normal, celui de la DOC seulement très légèrement augmenté. La rénine plasmatique n'est pas élevée. Les auteurs donnent diverses explications possibles à ces résultats quelque peu contradictoires. Sans douter de l'existence d'un déficit de biosynthèse apparemment isolé de l'aldostérone chez l'adulte (encore que les 2 observations font état d'une légère diminution, en outre, de la fonction de 11 hydroxylation), il est permis de se demander s'il s'agit bien là de défauts enzymatiques congénitaux légers à manifestations tardives, ou de déficits enzymatiques acquits, qui pourraient bien n'être alors qu'une forme de début d'une insuffisance surrénale globale. Des observations ultérieures permettront sans doute de clarifier cette question.

Le schéma (16) situe le niveau du bloc sur la voie de synthèse de l'aldostérone.

Défaut de 18 hydroxylase

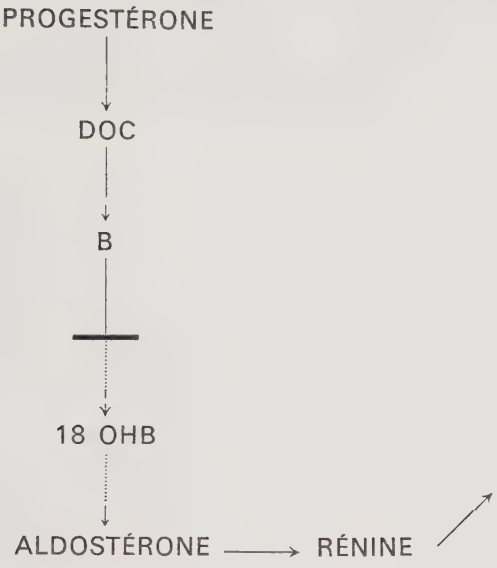


Schéma 16

2° *Déficit en* 18 *hydroxydéshydrogénase.*

En 1964, Ulick et Coll. (292) décrivent le cas d'un enfant atteint d'un syndrome de perte de sel marqué par une croissance lente, une déshydration, une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Il n'y a ni hyperplasie surrénale congénitale, ni maladie d'Addison (17 CS, 17 OHCS, PGT normaux). La sécrétion d'aldostérone n'est pas nulle, elle est située dans la zone normale, mais relativement à la déplétion sodée, elle est basse. La sécrétion de 18 OHB (2420 microgrammes par 24 h) et celle de B (6800 microgrammes par 24 h) sont considérablement augmentées. Elles diminuent sous traitement pas la DOCA et le sel. Le taux de sécrétion de la DOC est de 120 microgrammes par 24 heures. Sur ces données, les auteurs postulent logiquement un blocage enzymatique entre la 18 OHB et l'aldostérone.

En 1968, David et Coll. (297) rapportent le cas de 2 enfants. Le premier est examiné à 2 mois, essentiellement pour retard de croissance. Il n'y a ni vomissements, ni diarrhée et aucun signe clinique de déshydratation. On note une légère hyponatrémie et une petite hyperkaliémie. Les 17 CS et le PGT urinaires sont normaux. La sécrétion de cortisol n'est pas diminuée. Celle d'aldostérone est basse. Les 17 OHCS urinaires (chromogènes de Porter et Silber) sont augmentés. La DOCA puis la 9 α fluorohydrocortisone sont efficaces. L'enfant est revu à 7 mois, alors que le traitement a été interrompu par négligence : il est hypotonique, l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie sont plus franches, mais il n'y a toujours aucun signe de déshydratation. L'autre sujet, étudié à l'âge de 20 mois, ne présente guère qu'un retard de croissance. Ses électrolytes sériques sont normaux. Mais on note dans les antédécents un syndrome de perte de sel transitoire dans la première enfance. Seule une épreuve de restriction sodée met en évidence le défaut de rétention du sodium. Dans les deux cas, la sécrétion d'aldostérone, compte tenu de la déplétion sodée est basse. La production de F, non diminuée à l'état basal,

est significativement plus haute sous restriction sodée que sous traitement à la DOCA. Les chromogènes de Porter et Silber, élevés à l'état basal, augmentent encore sous restriction sodée. Ils retournent à la normale sous DOCA et sel. Ces variations sont parallèles à celles de la 18 OHTHA très élevée à l'état basal qui augmente de trois fois sous restriction sodée. L'ACTH réduit l'excrétion urinaire de 18 OHTHA tandis que les chromogènes de Porter et Silber totaux augmentent. Sous régime sodé normal et ionogramme normal, l'activité rénine mesurée chez le premier malade est élevée.

La même année, en collaboration avec le service du Pr. Royer, nous avons examiné dans notre laboratoire un cas de syndrome de perte de sel (298). Il s'agit d'un garçon atteint dès sa naissance d'une hypotrophie sévère avec hyponatrémie et hyperkaliénie. Il n'y a pas de pigmentation anormale et les organes génitaux externes sont normaux. L'évolution se fait spontanément vers la guérison. A l'âge de 20 mois en effet la survenue d'une hypernatrémie fait cesser le traitement. Ensuite l'enfant reste cliniquement normal et ne requiert aucun supplément sodé. Durant le syndrome de perte de sel, à l'âge de 12 mois, sous un régime comportant 8 mEq de sodium par 24 heures, la tétrahydroaldostérone urinaire est basse, alors que l'ensemble des métabolites de la B est élevé. Le rapport des métabolites urinaires de la F à ceux de la B est très bas. La 18 OHTHA est très supérieure à la normale. Le taux de sécrétion de l'aldostérone est très bas, celui de la B très élevé. Le taux de sécrétion du cortisol est normal, ainsi que l'ACTH plasmatique. Les épreuves à l'ACTH et à la métopirone ne donnent pas de réponse nettes.

Après guérison clinique spontanée, vers 20 mois, le profil des excrétions urinaires et des sécrétions stéroïdiennes est inchangé. Ce n'est qu'à trois ans et 7 mois que la tétrahydroaldostérone urinaire commence à monter, mais le rapport F/B reste bas. A 4 ans $\frac{1}{2}$ la sécrétion de 18 OHB est très élevée par rapport à celle de l'aldostérone pourtant moins basse. L'activité rénine plasmatique est augmentée.

Nous avons également exploré le frère de ce malade âgé alors de 6 ans. Il a présenté dans la période néonatale des vomissements fréquents. Sa croissance a été longue. Ses électrolytes plasmatiques sont normaux. L'aldostéronurie est normale mais le rapport F/B est très diminué. La 18 OHTHA urinaire est à la limite supérieure de la normale.

L'existence d'un déficit en 18 hydroxydeshydrogénase chez le premier enfant apparaît très vraisemblable à l'examen des résultats. L'évolution spontanée vers la guérison est à souligner. Deux des enfants dont les cas ont été publiés par Visser ne reçoivent plus non plus de DOC et sont équilibrés par un régime riche en sel, non contrôlé. On peut également rappeler les cas plus anciens de Russel (299). Il ne s'agit cependant pas, à l'évidence, d'une maturation tardive de la 18 hydroxydéshydrogénase. Il n'y a aucun argument non plus en faveur de la synthèse d'aldostérone par une autre voie que la voie envisagée. L'augmentation probable de la sécrétion d'aldostérone peut être liée à une hyperplasie de la zone glomérulée sous l'effet de la stimulation prolongée par le système rénine-angiotensine. Cependant la guérison clinique précédant l'apparition de quantités significatives d'aldostérone, elle pourrait être due, à un double processus :

— l'apparition d'une capacité rénale normale à retenir le sodium avec une augmentation de la sécrétion de B, (peut-être de DOC également), l'augmentation de l'aldostérone n'intervenant que secondairement,

— l'augmentation progressive de l'apport sodé alimentaire.

Chez le frère du malade, on ne peut porter qu'un diagnostic de présomption. Des mesures de sécrétion auraient été nécessaires pour pouvoir l'affirmer. On peut le rapprocher du deuxième cas de David (297).

Le schéma (17) montre le niveau du bloc sur la voie de biosynthèse de l'aldostérone.
Ces cas sont résumés dans les tableaux suivants (tableaux 5 et 6 ci-après).

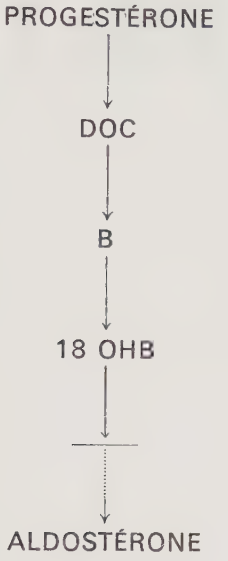


Schéma 17

3° *Les cas plus anciens.*

La littérature plus ancienne nous offre des observations qu'on peut, à postériori, rattacher à l'un de ces déficits.

Dès 1946, en effet, Jaudon (300) décrit 9 cas de nouveaux nés présentant divers signes d'hypofonctionnement surrénalien transitoire dont les caractères communs sont l'asthénie, le choc et la tendance marquée à la déshydratation. Deux de ces cas ressortissent peut être, à postériori (299), de l'hypoaldostéronisme isolé, mais l'absence de dosage de l'aldostérone, et pour cause, ainsi que l'absence de précisions sur la valeur des 17 OHCS urinaires, ne permettent pas de les détacher nettement de l'insuffisance surrénalienne globale. Il en est de même de l'observation de Marks et Coll. (301) qui rapportent, en 1953, le cas d'une insuffisance surrénalienne avec les signes cliniques d'une sévère intoxication par le potassium (notamment quadriplégie flasque). Il n'y a pas d'hypotension artérielle et si l'élimination des 17 CS est basse celle des 17 OHCS est normale. En 1956, Lichtwitz et Coll. (302) décrivent le cas d'une femme avec tous les signes cliniques de la maladie d'Addison, mais l'examen biologique standard de la corticosurrénale (n'incluant pas le dosage de l'aldostérone) est normal.

En 1957, Hudson et Coll. (303) rapportent le cas d'un homme porteur d'un syndrome de Stockes Adams, attribué à une hyperkaliémie survenant sur un bloc auriculo-ventriculaire pré-existant. L'aldostérone urinaire est basse, aussi bien avant qu'après restriction sodée. Le défaut d'excrétion du potassium est évident quand le malade est placé sous régime hyposodé. Les autres fonctions surrénaliennes sont normales. La DOCA corrige les troubles.

L'année suivante Skanse et Hokfelt (304) décrivent le cas d'une femme présentant une fatigabilité excessive, une asthénie musculaire, des pertes de

Tableau 5 Déficit en 18 hydroxylase.

Référence	Sexe, âge	Sérum		Aldostérone urinaire µg/24 h					Fonctions rénales	Observations Cliniques
				Malades			Normales			
		Na m Eq/l	K m Eq/l	B (1)	RS (2)	ACTH RS+ (3)	B	RS		
Visser-Cost (289, 290)	♀ 3 semaines ♀ 15 semaines ♀→ 5 semaines	124 128	5,8 5,4	0		0	3			Syndrome de perte de sel. Déshydratation Vomissements Retard de croissance.
Jacobs-Posner (293, 294)	♀→ 18 ans	129/141	7,7/9,0	6	9	1,6			N	Paralysies.
Jean Legrand (295) (T.S.)	♂ 16 semaines	125/135	5,6/7,0		18				N	Syndrome de perte de sel. Retard de croissance.
Vagnucci (296)	♀→ 82 ans	133/138	4,8/8,0	57		6				Insuffisance cardiaque congestive. Extrasystole plus fréquente sous hyperkaliémie.

Ulick (292) (T.S.)	5 mois	127		8,3						Syndrome de perte de sel Retard de croissance. Déshydratation.
David (297) (T.S.)	○→ 2 mois ○→ 7 mois	126/118	6,2/8,0	16	49					Retard de croissance.
Royer, Legrand Rappaport-Dray (298)	○→ 12 mois 2 ans 4 1/2 ans	124		5 19 (TS)	5 10 (TS) 5					Syndrome de perte de sel. Retard de croissance. Instabilité thermique.

Tableau 6

Déficit en 18 hydroxydéshydrogénage

(1) Taux de base

(2) sous restriction sodée

(3) sous restriction sodée et sous ACTH

TS Taux de sécrétion.

conscience et une hypotension artérielle. Ils notent une hyponatrémie. Sous régime sodé normal, il n'y a pas d'aldostérone détectable dans les urines ; après 6 jours de restriction sodée, la natriurèse diminue mais il n'y a toujours pas d'aldostérone. L'excrétion de cortisol et de cortisone, augmentée dans ces conditions est responsable, selon les auteurs, de la diminution de l'excrétion sodée observée. L'ACTH provoque une rétention de sodium, Bien entendu, les 17 CS et les 17 OHCS urinaires sont normaux et augmentent sous ACTH. Les fonctions rénales sont par ailleurs normales. La DOCA est peu efficace.

En 1959, Hill et Coll. (305) rapportent le cas d'un malade du même type avec hyperkaliémie, élimination d'aldostérone basse et n'augmentant pas sous restriction sodée, mais contrairement à l'observation précédente (304), ils ne notent pas d'augmentation des 17 OHCS urinaires après restriction sodée prolongée.

Lambrew et Coll., en 1961 (306), décrivent le cas d'un malade sans aucun signe de la série addisonienne, affligé d'attaque syncopale avec bloc complet. La kaliémie est élevée, l'excrétion d'aldostérone est diminuée, sans augmentation sous restriction sodée. Les stéroïdes urinaires, à la limite inférieure de la normale répondent bien à l'ACTH. Les taux plasmatiques de F et de B sont normaux comme leur réponse à la stimulation. La natriurèse diminue beaucoup sous ACTH. Le traitement à la 9 α fluorohydrocortisone corrige les troubles électrolytiques. Le taux de l'aldostérone plasmatique déterminé après restriction sodée et sous ACTH est dans la zone normale. La courbe de tolérance au glucose est de type diabétique.

La même année, Royer et Coll. (307) rapportent le cas d'un frère et d'une sœur, qui présentent dès leur naissance des vomissements, une déshydratation, une hyperkaliémie et une hyponatrémie et chez qui l'élimination de l'aldostérone est inférieure à 3 microgrammes par 24 heures. Les fonctions androgéniques et glucocorticoïdes normales répondent à l'ACTH.

En 1962, Rick et Coll. (308) citent un cas comparable à celui de Skanse et Hokfelt (304). Il s'agit d'un homme d'âge moyen présentat des étourdissements et des évanouissements fréquents et une hypotension orthostatique. Les électrolytes sériques sont normaux mais la conservation rénale est faible.

La même année Cox (309) rapporte le cas d'un garçon d'une semaine qui entre peut-être dans le cadre des hypoaldostéronismes isolés, tandis que Wankler et Coll. (310) développent le cas d'un malade de 51 ans, asthénique et hypotendu chez qui l'élimination des 17 CS et des 17 OHCS urinaires est normale et répond bien à l'ACTH de même que les 17 OHCS plasmatiques. L'aldostérone urinaire varie entre 1 et 3 microgrammes par 24 heures.

Russel et Coll. (299), en 1963, rapportent le cas de 2 enfants atteints d'un syndrome de perte de sel depuis leur naissance, curable par la DOCA et supplémentation sodée et réversible spontanément avec l'âge. Cliniquement la déplétion sodée se manifeste par une anorexie, avec vomissements, une hypotonie, une déshydratation et des épisodes de collapsus. On relève une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Les 17 CS et les 17 OHCS urinaires normaux à l'état basal augmentent sous ACTH tandis que la natriurèse diminue, la natrémie augmente ainsi que la kaliurèse, moins cependant, d'après les auteurs, que chez un enfant normal. L'aldostérone est inférieure à 1 microgramme par 24 heures chez l'un des enfants où son dosage est pratiqué.

Toujours en 1963, Caldéra et Coll. (311) décrivent le cas d'un garçon atteint dès sa naissance du syndrome caractéristique de perte de sel chez lequel la sécrétion d'aldostérone est inférieure à 3 microgrammes par 24 heures.

Polonovski et Coll. (312) rapportent en 1965, le cas d'une petite fille de 2 mois $\frac{1}{2}$ hospitalisée pour des troubles apparus dès les premiers jours de la vie : insuffisance pondérale, déshydratation, syndrome de perte de sel avec hypona-

trémie et hyperkaliémie. Les 17 CS, 17 OHCS et le PGT urinaire sont normaux. L'aldostérone urinaire n'est pas effondrée mais l'absence de son élévation au cours de ce syndrome de perte de sel est déjà en soi, un signe d'hypoaldostéronisme.

Bon nombre de ces cas, ceux de l'enfant en particulier, doivent sans doute être rangés, à postériori, dans la rubrique qui nous occupe. L'absence de plus amples renseignements interdit cependant de les dissocier, à coup sûr, de l'insuffisance surrénalienne globale et de localiser le déficit enzymatique éventuellement en cause.

Le tableau suivant rassemble ces différentes observations (tableau 7 ci-après).

Méritent d'être citées également les observations relatives aux hypoaldostéronismes induits par les héparinoïdes. Wilson et Coll. (313) en rapportent le premier cas en 1964 : après thérapeutique prolongée à l'héparine, le patient présente une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une excrétion urinaire d'aldostérone basse, ne répondant pas à l'angiotensine. Les 17 OHCS, élevés, répondent normalement à l'ACTH. A l'autopsie on note une hypergranulation des cellules juxtaglomérulaires et une zone glomérulée rétrécie. Or on connaît depuis les travaux de Cejka et de Devries (314), en 1960, le rôle antagoniste de l'héparine vis à vis de l'aldostérone. Contrairement à l'action compétive des spironolactones sur la réabsorption tubulaire du sodium par l'aldostérone l'héparine agirait directement en bloquant la synthèse de cette hormone. Mach et Muller (315) en administrant un héparinoïde de synthèse observent une baisse de l'aldostérone de 138 à 8 microgrammes par 24 heures chez un sujet sous restriction sodique ; cette action ne semble pas passer par le système rénine-angiotensine. En effet, Conn et Coll. (316) ont étudié l'effet d'un héparinoïde chez des patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire, où le système rénine-angiotensine est fortement inhibé. Ils ont observé la diminution de l'excrétion et de la sécrétion de l'aldostérone. et, dans un cas, la diminution de la 18 OHTHA urinaire. L'excrétion de THB élevée à l'état basal est resté constante. De plus, en étudiant les effets de l'héparine et des héparinoïdes, sur la synthèse d'aldostérone et de B par la surrénale de rat Glaz et Sugar (317) ont montré que la production d'aldostérone diminuait, tandis que celle de B restait inchangée. Les héparinoïdes interviendraient donc entre la B, d'une part, et la 18 OHB et l'aldostérone de l'autre.

CONCLUSION.

En conclusion, l'étude des hypoaldostéronismes isolés montre des profils stéroïdiens qui conduisent très logiquement, dans les cas relativement récents de l'enfant, en tout cas, à attribuer leur origine à un déficit enzymatique conduisant à l'accumulation soit de B soit de 18 OHB. Les déficits en 18 hydroxylase et 18 hydroxydéshydrogénase ainsi individualisés sont parmi les arguments de plus grande valeur en faveur de la voie biosynthétique principale de l'aldostérone. Il faut cependant garder à l'esprit les remarques que nous faisions au début de ces chapitres et conserver, en retrait, l'hypothèse que les métabolites dont on observe l'accumulation ne sont que des intermédiaires d'une voie secondaire qu'un déficit caché a fait se développer. Rien ne permet, à priori, en effet, d'éliminer cette solution ; rien non plus ne milite, à l'heure actuelle en sa faveur. Au contraire la concordance des résultats observés ici dans les hypoaldostéronismes isolés spontanés d'un côté, et les hypoaldostéronismes provoqués par les héparinoïdes d'un autre avec ceux apportés par l'étude des adénomes de la couche glomérulée donnent de bonnes raisons de penser que la voie proposée est bien la voie principlae chez l'homme.

Tableau 7

Référence	Sexe, âge	Électrolytes sanguins		aldostérone urinaire µg/ 24 h		Observations cliniques
		Na mEq/l	K mEq/l			
Jaudon (300)	5 ♀→ 1 à 14 j.	131 127 124	10,0 5,3 6,5			Insuffisance surrénalienne transitoire. Déshydratation.
Royer (307)	1 ♀→ frère 1 ♀+ naissance	87 128	8,7 7,4	2 < 2		Vomissements Déshydratation.
Cox (309)	♀→ 1 semaine	108	10,0			Insuffisance. surrénalienne. Déshydratation.
Caldera (311)	♀→ naissance	117	5,7	0-3		Déshydratation.
Russel (299)	♀→ naissance ♀+ naissance	117 119	7,1 6,1	0		Syndrome de perte de sel Vomissements. Arrêt de croissance. Déshydratation. Collapsus.
Polonovski (312)	♀+ naissance	127	6	6		Vomissements, Déshydratation, Insuffisance pondérale.

Tableau 7 (Suite)

Référence	Sexe, âge	Sérum mEq/l.		Aldostérone urinaire µ g/24 h						Fonctions rénales	Observations cliniques
		Na	K	Malades			Normales				
				B	RS	RS+ ACTH	B	RS	RS + ACTH		
Hudson (303)	♂ 71	132-141	4,6/8,9	5	5 3,3	4,8	5,5 3,5	15/00	10/50	N	Insuffisance cardiaque congestive. Bloc complet. Hyperkaliémie.
Hill (305)	♂ 62	135-142	5,4/7,4	1/4	7/10			20/40		Filtration glomérulaire : 151 ml/mn Flux plasmatique rénal : 380ml/mn PSP15 :35%	Emphysème chronique. Insuffisance. cardiaque congestive. Syncopes.
Lambrew (306)	♂ 80	131-147	4,3/7	2/8	3/8	3/4	5/20	15/60	15/60	Clearance de l'urée : 54 % UIV : normale.	Insuffisance cardiaque congestive. Bloc et hyperkaliémie. Tolérance au glucose de type diabétique.
Skanse Hôkfelt (304)	♀ 56	136	3,5	6	6		2/8	12/30		N	Pas de perte de sodium sous restriction sodée.
Rick (308)	♂ 51	N	N à 5,7	1,6	Pas d→					?	Hypotension orthostatique avec catécholamines urinaires augmentées.

CONCLUSION

L'étude de la biosynthèse de l'aldostérone a grandement bénéficié de l'expérimentation animale. Celle-ci a établi :

— la localisation de la synthèse dans la zone glomérulée de la surrénale,

— le rôle d'effecteurs (ions K^+ et Ca^{++}, coenzymes, angiotensine...),

— plusieurs séquences métaboliques possibles.

Elle souligne la grande variabilité selon les espèces animales.

Chez l'homme, ce sont les études physiopathologiques qui ont apporté, pour la connaissance de la voie de synthèse de l'aldostérone, les renseignements fondamentaux.

Comme il ressort des travaux d'un certain nombre d'auteurs et de notre laboratoire, les résultats des incubations d'adénomes de la zone glomérulée et les études des hypoaldostéronismes isolés ont permis d'affirmer de façon formelle que la séquence :

Progestérone ——→ Désoxycorticostérone ——→ Corticostérone ——→ Aldostérone

existe chez l'homme. Ils laissent, en outre, à penser qu'il s'agit bien là de la voie principale, puisqu'aucun argument sérieux n'est apporté en faveur de quelque autre voie.

L'hypothèse du passage : Corticostérone ——→ Aldostérone, par l'intermédiaire de la 18 hydroxycorticostérone est étayé par la concordance des résultats fournis par ces deux types d'études. Elle n'est pas formellement démontrée, mais, ici encore, l'absence de tout élément en faveur d'une autre séquence, la rend éminemment probable.

Les incubations d'adénomes apportent, de plus, des renseignements complémentaires sur la localisation subcellulaire des enzymes et l'influence des cofacteurs.

De ce travail résulte également une ouverture, offerte par l'étude des hyperplasies surrénales congénitales par défaut de 21-hydroxylase, 11-hydroxylase et 17-hydroxylase, sur l'existence éventuelle d'enzymes spécifiques de la biosynthèse de l'aldostérone et de complexes enzymatiques plurifonctionnels, ainsi que sur le mode d'action du système de régulation rénine-angiotensine.

De toute façon, seul l'isolement des enzymes impliqués pourra, de manière définitive, préciser leur nature et permettra de reconstituer la séquence de la voie métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

1 – SIMPSON S.A., et TAIT J.F. : Endocrinology, 1952, **50**, 150.
2 – TAIT J.F., SIMPSON S.A. et GRUNDY H.M. : Lancet, 1952, **1**, 112.
3 – SIMPSON S.A., TAIT J.F., WETTSTEIN A., NEHER R. et von EUW J. : Experientia, 1953, **9**, 333.
4 – MATTOX V.R., MASON H.L. et ALBERT A. : Proc. Staff. Meat. Mayo Clin., 1953, **28**, 569.
5 – SIMPSON S.A., TAIT J.F., WETTSTEIN A., NEHER R., von EUW J., SCHINDLER O. et REICHSTEIN T. : Helv. Chim. Acta, 1954, **37**, 1200.
6 – SIMPSON S.A., TAIT J.F., WETTSTEIN A., NEHER R., von EUW J., SCHINDLER O. et REICHSTEIN T. : Experientia, 1954, **10**, 132.
7 – LUCIS R., CARBALEIRRA A. et VENNING E.H. : Steroids, 1965, **6**, 747.
8 – MARUSIC E.T., et MULROW P.J. : Endocrinology, 1967, **80**, 214.
9 – NICOLIS G. et ULICK S. : Internat. Congr. Horm. Ster., Milan, Exc. Med. Found., 1962, n° 301.
10 – SANDOR T. et LANTHIER A. : Acta Endocr., 1963, **42**, 355.
11 – STACHENKO J. et GIROUD C.J.P. : in « Intern. Symp. on Adrenal Cortex and Adrenal Cortical Hormones », Ghent, 1962, 77.
12 – ROSS E.J., VAN'T HOFF W., CRABBE J. et THORN G.W. : Amer. J. Med., 1960, **28**, 299.
13 – KLIMAN B. et DUFAU M.L. : Clin. Res., 1966, **14**, 283.
14 – BOJESEN E. : J. Clin. Invest., 1956, **8**, 55.
15 – PETERSON R.E. : in « Aldosterone », p. 145, Oxford, 1964, Blackwell Scientific Pub.
16 – DAUGHADAY H., HOLISZY J. et KOZAM-MARIZ : J. Clin. Endocr., 1961, **21** 53.
17 – MEYER C.J., LAYNE D.S., TAIT J.F. et PINCUS G. : J. Clin. Invest., 1963, **40**, 1663.
18 – MILLS I et BARTTER F.C. : Rec. Progr. Horm. Res, 1959, **15**, 261.
19 – SANDBERG A.A., SLAUNWHITE W.R. Jr. et CARTER A.C. : Acta Endocr., 1962, **39**, 87.
20 – PASQUALINI J.R. : in « Structure and metabolism of corticosteroids », p. 77, Londres, 1964 ; Pasqualini J.R. et Jayle M.F., Ed. ; Academic Press.
21 – TOMKINS G.M. : J. Biol. Chem., 1957, **225**, 13.
22 – PECHET M.M., HESSE R.H. et KOHLER H. : J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 5251.
23 – KOHLER H., HESSE R.H. et PECHET M.M. : J. Biol. Chem., 1964, **239**, 4117.
24 – SANDOR T. et LANTHIER A. : Acta Endocr., 1962, **39**, 87.
25 – FLOOD C., LAYNE D.S. RAMCHARAN S., ROSSIPAL E., TAIT J.F. et TAIT S.A.S. : Acta Endocr., 1961, **36**, 237.
26 – PASQUALINI J.R. : C.R. Acad. Sc., Paris, 1964, **259**, 934.
27 – PASQUALINI J.R., UHRICH F. et JAYLE M.F. : Bioch. Bioph. Acta, 1965, **104**, 515.
28 – UNDERWOOD R.H. et TAIT J.F. : J. Clin. Endocr., 1964, **24**, 1110.
29 – ULICK S. et KUSCH VETTER K. : J. Biol. Chem., 1962, **237**, 3364.
30 – ULICK S., KUSCH VETTER K. et AUGUST J.T. : J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 4482.
31 – ULICK S. et LIEBERMAN S. : Trans. Ass. Amer. Phyc. 1958, **71**, 225.
32 – KELLY W.G., BANDI L., SHOOLERY J.N. et LIEBERMAN S. : Biochemistry, 1962, **1**, 172.
33 – KELLY W.G., BANDI L. et LIEBERMAN S. : Biochemistry, 1963, **2**, 1243.
34 – KELLY W.G., BANDI L. et LIEBERMAN S. : Biochemistry, 1963, **2**, 1249.
35 – JAYLE M.F., LEGRAND J.C. et PASQUALINI J.R. :
36 – PASQUALINI J.R., LEGRAND J.C. et JAYLE M.F. : Acta Endocr., 1963, **43**, 67.
37 – BARTTER, F.C., LIDDLE G.W., DUNCAN L.E., BARBER J.K. et DELEA C. : J. Clin. Invest. 1956, **35**, 1306.
38 – MULROW P.J. et GANONG W.F. : J. Clin. Invest., 1961, **40**, 579.
39 – BARTTER F. C., BIGLIERI E.G., PRONOVE P. et DELEA C.S.: in « An international symposium on aldosterone », Muller F. et O'Connor, Éd. ; C.M. London, 1958, Churchill Ltd.
40 – SKILLMAN J.J., LAULER D.P., HICKLER R.B. et MOORE F.D. : JAMA, 1966, **196**, 585.
41 – KLIMAN B., BELL N.H. et BARTTER F.C. : Clin. Res., 1961, **9**, 182.
42 – JAGGER P., TUCCI J., LAULER D. et ESPINER E : Clin. Res., 1966, **14**, 380.
43 – EISENSTEIN A.B. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, **101**, 850.
44 – SINGER B. et STACK-DUNNE M.P. : Nature, 1955, **174**, 790.
45 – BLAIR-WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A., GODING J.R., WINTOUR M. et WRIGHT R.D. : in « Hormones and the kidney », 1962. p. 341, Academic Press.
46 – EILERS E.A. et PETERSON R.E. : in « Aldosterone », p. 251, Baulieu E.E. et Robel P., Éd. ; Oxford, 1964, Blackwell Scientific Pub.
47 – VENNING E.A., DYRENFURTH I., GIROUD C.J.P. et BECK J.C. : Can. Med. Ass. J. 1957, **77**, 773.

48 – ESPINER E., QURESHI E., TULLI J., JAGGER P., LAULER D. et THORN G.W.: Clin. Res., 1966, **14**, 245.
49 – GROSS F., BRUNNER H. et ZIEGLER M. : Rec. Progr. Horm. Res., 1965, **21**, 132.
50 – LARAGH J.H. et STOERCK H.C. : J. Clin. Invest., 1955, **34**, 913.
51 – BARTTER F.C. : Metabolism. 1956, **1**, 369.
52 – LIDDLE G.W., BARTTER F.C., DUNCAN L.E. Jr., BARBER J.K. et DELEA C. : J. Clin. Invest., 1955, **34**, 949.
53 – DAVIS J.O., URQHART J. et HIGGINS J.T. Jr. : J. Clin. Invest. : 1963, **42**, 597.
54 – SINGER B. et STACK-DUNNE P.P. : J. End. Met., 1955, **12**, 130.
55 – CRABBE J., REDDY W.J., ROSS E.J. et THORN G.W. : J. Clin. Endocr. 1959, **19**, 1185.
56 – FARRELL G.L., FLEMMING R.R., RAUSCHKOLB E.W., YATSU F.M., Mc CALLY M. et ANDERSON C.H. : Endocrinology, 1958, **62**, 506.
57 – LIDDLE G.W., DUNCAN L.E.Jr. et BARTTER F.C. : Amer. J. Med., 1956, **21**, 380.
58 – TOCCI J., ESPINER E., LAULER D.P. et JAGGER P. : Clin. Res., 1966, **14**, 289.
59 – VENNING E.H., DYRENFURTH I. et BECK J.C. : J. Clin. Endocr. 1956, **16**, 1541.
60 – BIGLIERI E.G., HANE S., SLATON P.E. et FIRSHAM P.H.: J. Clin. Invest., 1963, **42**, 516.
61 – GANONG W.F., BIGLIERI E.G. et MURLOW M.D. : Rec. Prog. Horm. Res., 1966, **22**, 381.
62 – GANONG W.F., BORYCZA A.T., SCHACKLEFORD R., CLARK R.M. et CONVERSE R.P. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, **118**, 792.
63 – GANONG W.F., LIEBERMAN A.H., DALLY W.J.R. YUEN Y.S., MULROW P.J., LUETSCHE J.A.Jr. et BAILEY R.E. : Endocrinology, 1959, **65**, 18.
64 – HOLZBAUER M. : J. Physiol. 1964, **172**, 138.
65 – BARTHE P., DESAULLES P.A., SCHAR B. et STAEHELIN M. : Nature, 1964, **202**, 908.
66 – ULICK S., NICOLIS G.L. et KUSCH-VETTER K. : in « Aldosterone », Baulieu E.E. et Robel P., Éd ; Oxford, 1964, Blackwell Scientific Pub.
67 – YANKOPOULOS N.A., DAVIS J.O., KLIMAN B. et PETERSON R.E. : J. Clin. Invest. 1959, **38**, 1278.
68 – DAVIS J.O., CARPENTER C.C.J., AYERS C.R., HOLMAN J.E. et BAHN R.C. : J. Clin. Invest. 1961, **40**, 684.
69 – GANONG W.F. et MULROW P.J. : Nature, 1961, **190**, 1115.
70 – GOORBELL N.H. et BARTTER F.C. : Am. Surg., 1963, **158**, 195.
71 – HUIDBORO F. et BRAUN-MENENDEZ E. : Amer. J. Physiol., 1942, **137**, 47.
72 – SKEGGS L.T., LENTZ K.E., HOCHSTASSEM H. et KAHN J.R. : Can. Med. Ass. J. : 1964, **90**, 185.
73 – CARPENTER C.C.J., DAVIS J.O., HOLMAN J.E., AYERS C.R. et BAHN R.C. : J. .Clin Invest., 1961, **40**, 196.
74 – SKEGGS C.T., KAHN J.R. et SKOMWAY H. : J. Exp. Med., 1956, **163**, 29.
75 – PAGE I.H. et BUMPUS F.M. : Physiol. Rev., 1961, **2**, 331.
76 – PEART W.S. : Bioch. J., 1956, **62**, 520.
77 – MEYER Ph., MENARD J. et ALEXANDRE J.: Actualités néphrologiques, p. 110. Flammarion Éd., 1966.
78 – GENEST J.E., KOIW E, NOWACZYNSKI W. et SANDOR T. : Abst. Ist Cong. Endocr. Copenhagen, p. 173.
79 – BIRON P., KOIW E, NOWACZYNSKI W., BROUILLET J. et GENEST J. : J. Clin. Invest., 1961, **40**, 338.
80 – LARAGH J.H., ANGERS M., KELLY W. G. et LIEBERMAN S.: J. Amer. Med. Soc., 1960, **174**, 234.
81 – DAVIS J.O., AYERS C.R. et CARPENTER C.C.J. : J. Clin. Invest., 1961, **40**, 1466.
82 – BARTTER F.C., CASPER A.G.T., DELEA C.S. et SLATER J.D.H. : Metabolism, 1961, **10**, 1016.
83 – DEANE H.W. et MASSON G.M.C. : J. Clin. Endocr., 1951, **11**, 193.
84 – DAVIS J.O. : Physiologist, 1962, **5**, G5.
85 – VEYRAT R., de CHAMPLAIN J., BOUCHER R. et CENEST J. : Can. Med. Ass. J., 1964, **90**, 215.
86 – LEE T.C., BIGLIERI E.G., von BRUNT E.E. et GANONG W.E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, **119**, 315.
87 – COHEN E.C., CONN J.W. et ROVNER D.R.: J. Clin Invest., 1967, **46**, 418.
88 – BRAUN-MENENDEZ E. : Pharm. Rev., 1956, **8**, 25.
89 – TOBIAN L. : Physiol. Rev., 1960, **40**, 280.
90 – SKINNER S.L., Mc GUBBLIN J.W. et PAGE I.H. : Circ. Res. ; 1964, **15**, 64.
91 – MACH R.S., et MULLER A.F. : Presse Med., 1961, **69**,2117.
92 – DAVIS J.O., BINNION B.E., BROWN T. C. et JONNSTON C.I. : Circ. Res., 1966, **18**, suppl. I, 143.
93 – BLEDSOE T., ISLAND D.P. et LIDDLE G.W. : J. Clin. Invest., 1966, **45**, 524.
94 – VANDER A.J. et MILLER R. : Amer. J. Physiol, 1964, **207**, 537.
95 – HARTROFT W.J. et HARTROFT P.M. : Fed. Proc., 1961, **20**, 845.

96 – VANDER A.J. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, **99**, 323.
97 – SCHWARTZ J., BLOCH R. et VELEY J. : Rev. Med., dec. 1964, 1019.
98 – STAMEY J.A. ; in « Renovascular hypertension », Williams and Wilkins, Ed., Baltimore.
99 – WHITE F.N. : Circulation, 1965, **32**, suppl. 2, 219.
100 – PEART W.S. : Rec. Progr. Horm. Res., 1965, **21**, 73.
101 – SHARMA D.C. : Acta Endocr., 1970, **63**, 299.
102 – KAHNT F.W., NEHER R. et WETTSTEIN A. : Helv. Chim. Acta, 1955, **38**, 1237.
103 – DOMINGUEZ O.V., URRY D.W. et SAMUELS C.T. : Fed. Proc., 1961, **20**, 180.
104 – TRAVIS R.H. et FARREL G.L. : Endocrinology, 1958, **63**, 882.
105 – KRAULIS J. et BIRMINGHAM M.K. : Acta Endocr., 1964, **47**, 76.
106 – PERON F.G. : Endocrinology, 1962, **70**, 386.
107 – FAZEKAS A.G. et KOKAI K. : Steroids, 1967, **10**, 71.
108 – FAZEKAS A.G. et WEBB J.C. : Acta Bioch. Bioph. Ac. Sc. Hung., 1966, **1**, 369.
109 – FAZEKAS A.G. et KOKAI K. : Steroids, 1967, **9**, 177.
110 – FAZEKAS A.G., KOKAI K., WEBB J.C. et SYMINGTON T. : Acta Bioch. Bioph. Ac. Sc. Hung., 1968, **3**, 53.
111 – RAMAN P.B., SHARMA D.C. et DORFMAN R.F. : Biochemistry, 1966, **5**, 1795.
112 – FAZEKAS A.G. et SANDOR T. : Steroids, 1969, 14, **161**.
113 – WETTSTEIN A., KAHNT F.W. et NEHER R. : Ciba Found. Col. Endocr., 1954, **8**, 160.
114 – GIROUD C.J.P., STACHENKO J. et PILETTA P. : in « An Int. Symp. on Aldosterone », Muller A.F. et O'Connor C.M., Éd. ; Little, Brown and Co, Boston, 1958.
115 – SHARMA D.C., NERENBERG C.A. et DORFMAN R.I. : Biochemistry, 1967, **6**, 3472.
116 – SHARMA D.C., RACZ E.A., DORFMAN R.I. et SCHOEN E.J. : Acta Endocr., 1967, **56**, 726.
117 – KAHNT F.W., NEHER R. et WETTSTEIN A. : Experientia, 1955, **11**, 446.
118 – AYRES R.S., EICHORN J., HECHTER O., SABA N., TAIT J.F. et TAIT S.A.S. : Acta Endocr., 1960, **33**, 27.
119 – ULICK S. et SOLOMON S. : J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 249.
120 – SANDOR T., LAMOUREX J. et LANTHIER A. : Steroids, 1964, **4**, 213.
121 – NAKAMURA Y., OTSUKA H. et TAMAOKI B. : Bioch. Bioph. Acta, 1965, **85**, 350
122 – TALLAN H.M., PSYCHOYOS S.J. et GREENGARD P. : J. Biol. Chem., 1967, **242**, 1912.
123 – ULICK J. et KUSCH VETTER K. : J. Clin. Invest., 1962, **41**, 1406.
124 – SANDOR T. et LANTHIER A. : Bioch. Bioph. Acta, 1963, **74**, 756.
125 – KLIMAN B. et PETERSON R.E. : J. Biol. Chem., 1960, **235**, 1639.
126 – CONN J.W. : J. Lab. Clin. Med., 1955, **45**, 661.
127 – CONN J.W. et LOUIS L.H. : Trans. Ass. Amer. Phys. 1955, **68**, 215.
128 – CONN J.W. et CONN E.S. : Rec. Progr. Horm. Res., 1961, **17**, 389.
129 – GILBERT J.W., BELL N.H. et BARTTER F.C. : Ann. Surg., 1963, **158**, 195.
130 – DAVIS W.W., NEWSOMEHN H.M., WRIGHT L.D., HAMMOND W.G., EASTON J. et BARTTER F.C. : Amer. J. Med., 1967, **42**, 642.
131 – DHOM G. et STADLER F. : 14. Symp. dtsch. Ges. Endokr., Springer, Berlin, Heidelberg, New-York, 1968, p. 335.
132 – KATZ F.H. : Ann. Intern. Med., 1967, **67**, 1035.
133 – WOLFF H.P., BARTH C., BIRO G., BOHLE A., DHOM G., DUTLER A., HELBER A., LIEBAU H., PURJESZ I., ROSCHER S., SCHURHOLZ J., VECSEI P.J. et WEINGES K.F. : Klin. Wschr., 1968, **46**, 357.
134 – WOLFF H.P., WOLTEN W., PURJESZ I. et VECSEI P. : Excerpta Med. Intern. Congr. Séries, 1968, **157**, 112.
135 – SANTANDER S.R., GONZALES A. et SUAREZ J.A. : J. Clin. Endocr., 1965, **25**, 1429.
136 – GENEST J., BIRON P., CHRETIEN M., BOUCHER R. et KOIW E. : J. Clin. Invest., 1962, **41**, 1360.
137 – GENEST J., de CHAMBLAIN J., VEYRAT R., CHRETIEN M., BIRON P., TREMBLAY B. Y., ROY P.J. et CARTIER P. : Canad. Mes. Ass. J., 1964, **90**, 263.
138 – CONN J.W. : J.A.M.A., 1964, **190**, 222.
139 – CONN J.W., COHEN E.L. et ROVNER D.R. : J.A.M.A., 1964, **190**, 125.
140 – COHEN E.L., ROVNER D.R., CONN J.W. et BLOUGH W.M. : Clin. Res., 1964, **12**, 362.
141 – AUGUST J.T., NELSON D.H. et THORN G.W. : J. Clin. Invest., 1958, **37**, 1549.
142 – BRODE E., GRANT J.K. et SYMINGTON T. : Acta Endocr., 1962, **41**, 411.
143 – BAILEY R.E., SLADE C.J., LIEBERMAN A.H. et LUETSCHER J.A. Jr. : J. Clin. Endocr., 1960, **20**, 457.
144 – KUMAGAI A., TAKEUCHI N., UEDA H., KOTONI S. et JANAMURA J. : Endocr. Jap. 1964, **11**, 74.
145 – MULROW P.J. et COHN G.L. : Proc. Soc. Exp. Biol., 1959, **101**, 731.
146 – RAMAN P.B., SHARMA D.C., DORFMAN R.I. et GABRILOVE J.C. : Biochemistry, 1965, **4**, 1376.
147 – DUFAU H.L., VILLÉE D.B. et KLIMAN B. : J. Clin. Endocr., 1968, **28**, 983.

148 – VECSEI P., PURJESZ I. et WOLFF H.M. : Acta Endocr., 1969, **62**, 391.
149 – BANKIEWICZ S., BRODLE A, FLOOD C., MOTTA M., OKAMUTO M., TAIT J.F., TAIT S.A.S., BLAIR-WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A., GODING J.R., SCOGOINS B.A., WINTOUR E.M. et WRIGHT R.D. : Function of adrenal cortex, vol. 1, North Holland Pub. Co., Amsterdam 1968, p. 153.
150 – LEGRAND J.C., AUPETIT B., ZOGBI F., MALMEJAC A., et DESGREZ P. : Bull. Soc. Chim. Biol., 1969, **51**, 307.
151 – ZOGBI F., LEGRAND J.C. et DESGREZ P. : Bull. Soc. Chim. Biol., 1969, **51**, 321.
152 – PASQUALINI J.P. : Nature, 1964, **201**, 501.
153 – PSYCHOYOS S., TALIAN H.T. et GREENGARD P. : J. Biol. Chem., 1960, **241**, 2949.
154 – de CRECCHIO : Morgagni, 1865, **7**, 151.
155 – PERIS L.A. : Obst. Gynec., 1960, **16**, 156.
156 – PRADER A. : Helv. Paed. Acta, 1958, **13**, 5.
157 – AINGER L.E., ZARATA G.C., ELY R.S. et KELLEY V.C. : Am. J. Dis. Child., 1958, **95**, 410.
158 – BENTICK R.C., LISSER H. et REILLY W.A. : J. Clin. Endocr., 1956, **16**, 412.
159 – JEUNE M. et BERTRAND J. : Sem. Hôp. Paris, 1959, **35**, 2131.
160 – MATHESON W.J. et WARD E.M. : Arch. Dis. Childh., 1954, **29**, 22.
161 – PERLOFF W.J., LONGER K.B. et LEVY L.M. : J. Clin. Endocr., 1953, **13**, 9.
162 – BROOKS R.V., MATTINGLY D., MILLS I.H. et PRUNTY F.T.G. : Brit. Med. J., 1960, **1**, 1294.
163 – DECOURT J. et JAYLE M.F. : Ann. Endocr., 1960, **21**, 528.
164 – JAYLE M.F., WEINMANN S., BEAULIEU E.E. et VALLIN Y. : Acta Endocr., 1958, **29**, 416.
165 – LARSETT M.B. et RITER B.D. : Acta Endocr., 1961, **38**, 481.
166 – ALBEAUX-FERNET M., GELINET M. et ROMANI J.D. : Ann. Endocr., 1959, **20**, 6.
167 – BROOKS R.V. et PRUNTY F.T. : J. Endocr., 1960, 21, 263.
168 – COX R.T. : The human adrenal cortex, Livingstone Pub., Edimbourg, 1962, p. 383.
169 – DECOURT J., JAYLE M.F. et MAUVAIS-JARVIS P. : Int. Congr. Horm. Steroids, Milan, 1962, abstr. 100.
170 – DECOURT J. : Encyclopédie médico-chirurgicale : glandes endocrines, 1963, 10015, B 10, 1-6.
171 – DECOURT J., JAYLE M.F. et MAUVAIS-JARVIS P. : Rev. Eur. Endocr., 1964, **1**, 17.
172 – FINKELSTEIN M. : Acta Endocr., 1959, **30**, 489.
173 – GUINET P. : Rev. Lyon. Med., 1962, **11**, 3.
174 – KOLB F.P., WEBB G.A., SMITH E.J. et FORSHAM P.H. : Int. Congr. Horm. Steroid 1962, abstr. 346.
175 – BIRKE G., DICZFALUSY E., PLANTIN L.O., ROBBE H. et WESTMAN A. : Acta Endocr. 1958, **29**, 55.
176 – BRICAIRE H. : Concours Med., 1956, **78**, 498.
177 – MARIE J., BRICAIRE H. et SALET J. : Bull. Soc. Med. Hôp., 1956, **72**, 689.
178 – MARIE J., BRICAIRE H., SALET J., BUIHNE A., HEBERT S. et WATSCHI J. : Sem. Hôp. Paris, 1957, **33**, 1581.
179 – SIMPSON J.L., de FREMERY P. et MACBETH A. : Endocrinology, 1936, **20**, 363.
180 – ZIMMERMANN W. : Z. Physiol. Chem., 1935, **233**, 257.
181 – WILKINS L., LEWIS R.A. et ROSEMBERG E. : Bull. John Hopkins Hosp., 1950, **86**, 249.
182 – BARTTER F.C. : J. Clin. Invest., 1951, **30**, 237.
183 – NELSON D.H. et SAMUELS C.T. : J. Clin. Endocr., 1952, **12**, 519.
184 – KELLEY V.C., ELY R.S. et RAILE R.B. : Pediatrics, 1953, **12**, 541.
185 – KELLEY V.C., ELY R.S. et RAILE R.B. : J. Clin. Endocr., 1952, **12**, 1140.
186 – BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R. et CARA J. : J. Clin. Endocr., 1954, **14**, 409.
187 – CHRISTY N.P., WALLACE E.Z. et JAILER J.W. : J. Clin. Invest., 1955, **34**, 899.
188 – EBERLEIN W.R. et BONGIOVANNI A.M. : J. Clin. Invest., 1955, **34**, 1337.
189 – SYDNOR K.C., KELLEY V.C., RAILE R.B., ELY R.I. et SAYERS G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, **82**, 695.
190 – BUTLER L.C. et MARRAN G.F. : J. Biol. Chem., 1937, **119**, 565.
191 – MASON H.L. et KEPLER E.J. : J. Biol. Chem., 1945, **161**, 235.
192 – BONGIOVANNI A.M. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 1953, **92**, 244.
193 – BONGIOVANNI A.M. et CLAYTON G.W. Jr. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 1954, **94**, 180.
194 – BONGIOVANNI A.M. et EBERLEIN W.R. : Anal. Chem., 1958, **30**, 388.
195 – COX R.I. et MARRAN G.F. : Bioch. J., 1963, **54**, 353.
196 – JAILER J.W. : Bull. N.Y. Acad. Med., 1953, **29**, 377.
197 – FUKUSHIMA D.K., BRADLOW H.L., HEILMAN C., ZUMOFF B. et GALLAGHER T.F. : J. Clin. Endocr., 1961, **21**, 765.
198 – JAILER J.W., GOLD J.J., VAN de WIELE R. et LIEBERMAN S. : J. Clin. Invest. 1955, **34**, 1639.
199 – BONGIOVANNI A.M. et ROOT A.W. : New Engl. J. Med., 1963, **268**, 1283.
200 – FINKELSTEIN M., von EUW J. et REICHSTEIN T. : Helv. Chim. Acta, 1953, **36**, 1266.

201 – DAVID R.R., BERGADA C. et MIGEON C.J. : J. Clin. Endocr., 1965, **25**, 322.
202 – HORTON R. et FRASIER J.D. : Endocr. Soc. Progr., 1964, p. 44.
203 – CARACHO A.M. et MIGEON C.J. : J. Clin. Endocr., 1963, **23**, 301.
204 – FUTTERWEIT W., FREEMAN R., SIEGAL G.L., GRIBOFF S.I., DORFMAN R.I. et SOFFER L.J. : J. Clin. Endocr., 1965, **25**, 1451.
205 – ZURBRUGG R.P., ROSS M., JACOBS R. et GARDNER L.I. : J. Clin. Endocr., 1965, **25**, 315.
206 – PLAGER J.E. et SAMUELS L.T. : J. Biol. Chem., 1954, **211**, 21.
207 – RYAN K.S. : Federation Proc., 1956, **15**, 344.
208 – RYAN K.S. et ENGEL L.L. : J. Biol. Chem., 1957, **225**, 103.
209 – BONGIOVANNI A.M. : J. Clin. Invest., 1958, **37**, 1342.
210 – ZANDER J. : Klin. Wochschr., 1960, **38**, 5.
211 – PRADER A., SPAHR A. et NEHER R.P. : Schweiz. Med. Wochschr. 1955, **85**, 1085.
212 – LUETSCHER J.A. et CURTIN R. : J. Clin. Invest., 1954, **34**, 951.
213 – LUETSCHER J.A. : Rec. Progr. Horm. Res., 1956, **12**, 175.
214 – ROSEMBERG F., DUFAULT F.X. Jr., BLOCH E., BUDNITZ E., BUTLER P. et BREM J. : J. Clin. Endocr., 1960, **20**, 214.
215 – JAILER J.W., ULICK S.E. et LIEBERMAN S. : Trans. Ass. Amer. Phys., 1959, **72**, 149.
216 – LIEBERMAN A.H. et LUETSCHER J.A. : J. Clin. Endocr., 1960, **20**, 1004.
217 – BLIZZAR R.A., LIDDLE G.W., MIGEON C.J. et WILKINS L. : J. Clin. Invest., 1959, **38**, 1442.
218 – BRYAN G.T., KLIMAN B. et BARTTER F.C. : J. Clin. Invest., 1965, **44**, 957.
219 – BRYAN G.T., KLIMAN B. et BARTTER F.C. : Clin. Res., 1962, **10**, 223.
220 – KOWARSKI A., FINKELSTEIN J.W., SPAULDING J.S., HOLMAN G.H. et MIGEON C. J. J. Clin. Invest., 1965, **44**, 1505.
221 – KOWARSKI A., FINKELSTEIN J.W., SPAULDING J.S., HOLMAN G.H. et MIGEON C.J. The Society for Pediatric research, Program and abstracts, 34 th Annual Meeting, 1964, **51**, 2.
222 – MATTOX V.R. et LEWBART M.C. : J. Clin. Endocr., 1959, **19**, 1151.
223 – NEW M.I., MILLER B. et PETERSON R.E. : J. Clin. Invest., 1966, **45**, 412.
224 – NEW M.I., MILLER B. et PETERSON R.E. : The Society for Pediatric research, Program and Abstracts, 34 th Annual Meeting, 1964, **51**.
225 – DEGENHART H.J., VISSER H.K.A., WILMINK R. et CROUGHS W. : Acta Endocr., 1965, **48**, 587.
226 – NEHER R.P., DESAULLES P., VISCHER E., WIELAND P. et WETTSTEIN A. : Helv. Chim. Acta, 1958, **41**, 1667.
227 – BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R., GOLDMAN A.S. et NEW M. : Rec. Prog. Horm. Res., 1967, **23**, 375.
228 – MATTOX V.R., HAYLES A.B., SALASSA R.M. et DION F.R. : J. Clin. Endocr., 1964, **24**, 517.
229 – HALL K. et HÖKFELT B. : Acta Endocr., 1966, **52**, 535.
230 – BARTTER F.C., HENKIN et BRYAN G.T. : J. Clin. Invest., 1968, **47**, 1742.
231 – LUETSCHER J.A. : Rept. Ross. (M. and R.), 13 th Pediatric Res. Conf., 1954.
232 – NOWACZYNSKI W., KOIW E. et GENEST J. : Canad. J. Bioch. Physiol., 1955, **35**, 425.
233 – TAIT J.F. et TAIT S.A.S. : in « Methods in Hormone Research », Dorfman R.I., Éd., 1962, Vol. I, p. 270, Academic Press, New-York.
234 – KLIMAN B. et PETERSON R.E. : J. Biol. Chem., 1960, **235**, 1639.
235 – PETERSON R.E. : in « Aldosterone », Baulieu E.E. et Robel P., Éd., Oxford, Blackwell, Scientific Pub., 1964.
236 – CHILDS B., GRUMBACH M.M. et van WYCK J.J. : J. Clin. Invest., 1956, **35**, 213.
237 – PRADER A., ANDERS G.J.P.A. et HABICH H. : Helv. Paed. Acta, 1962, **17**, 271.
238 – ROSENBLOOM A.L. et SMITH D.W. : Pediatrics, 1966, **38**, 215.
239 – SHARMA D.C. et DORFMAN R.I. : Federation Proc., 1963, **22**, part 2, 530.
240 – LANDAU R.L., BERGENSTAL D.M., LUGIBIHL K. et KASCHT M. : J. Clin. Endocr. 1955, **15**, 1194.
241 – COPPAGE W. J. Jr. et LIDDLE G.W. : J. Clin. Endocr., 1960, **20**, 729.
242 – LANDAU R.L. et LUGIBIHL K. : J. Clin. Endocr., 1958, **18**, 1237.
243 – NEHER R.P., MEYSTRE C.H. et WETTSTEIN A. : Helv. Chim. Acta, 1958, **42**, 132.
244 – BERNSTEIN S. : Rec. Prog. Horm. Res., 1958, **14**, 1.
245 – REYNOLDS : Pediatrics, 1965, **6**, 365.
246 – JANOVSKI, ROGINSKY, CHRYSTY et KELLY : J. Clin. Endocr., 1969, **29**, 1301.
247 – KLEIN R.P., TAYLOR P., PAPADATOS C., LARON Z., KEELE D., FORTUNATO J., BYERS C. et BILLINGS C. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, **98**, 863.
248 – KAGAWA et JACOBS : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, **102**, 511.
249 – WILLIAMSON : Steroids, 1965, **6**, 365.
250 – GEORGE J.A., SAUCIER G. et BARTTER F.C. : J. Clin. Endocr., 1965, **25**, 621.
251 – van WYK JJ., GRUMBACH M.K. et BONGIOVANNI A.M. : cités dans 227.

252 – EBERLEIN W.R. : Pediatrids, 1958, **21**, 667.
253 – KENNY F.M., MALVAUX P. et MIGEON C.J. : Pediatrics, 1963, **31**, 360.
254 – KLEIN R.P. : J. Pediat., 1960, **57**, 452.
255 – KLEIN R.P. : J. Clin. Invest., 1951, **30**, 318.
256 – LEWIS R.A. et WILKINS L. : J. Clin. Invest., 1949, **28**, 394.
257 – WILKINS L., KLEIN R.P. et LEWIS R.A. : Proc. Ist Clin. ACTH Conf., Chicago, Illinois, 1950, p. 184, Blakiston, Philadelphia, Pensylvania.
258 – BARTTER F.C. et BIGLIERI E.G. : Ann. Intern. Med., 1958, **48**, 647.
259 – IMPIE M.J., MILLS J.N. et WILLIAMSON K.S. : in «Hormones and the Kidney» Proc. 89 th Meeting Soc. Endocr., Cambridge, 1962, p. 10, Academic Press, New-York.
260 – LARAGH J.M. et KELLY W.C. : Advanc. Metabol. Disorders, 1964, **7**, 231.
261 – LIDDLE G.W. : Ann. N.Y. Acad. Sc., 1959, **82**, 854.
262 – PITTS R. : in « Physiology of the Kidney and Body Fluids », 1963, p. 194, Chicago Year Book, Chicago, Illinois.
263 – TALADAY R. et MARCUS P.I. : J. Biol. Chem., 1955, **328**, 675.
264 – BAYLISS M.I.S. : in « Modern Trends in Endocrinology », Hill H.G., Éd., 1958, p. 123, Harper (Hoeber), New-York.
265 – DAUGHADAY W.H., et Mac BRYDE C.M. : Proc. Ist Clin. ACTH Conf., Chicago, Illinois, 1950, p. 152, Blakiston, Philadelphia, Pensylvania.
266 – HELPER H.N., LUBSCHEL R., HAIN K. et WILSON M.G. : Proc. Ist Clin. ACTH Conf., Chicago, 1950, p. 419, Blakiston, Philadelphia, Pensylvania.
267 – Mc KERNS K.W. : Bioch. Bioph. Acta, 1964, **90**, 357.
268 – SHEPARD H.T. et CLAUSEN S.W. : Pediatrics, 1951, **8**, 805.
269 – WILKINS L., CRIGLER J.F. Jr., SILVERMAN S.H., GARDNER L.I. et MIGEON C.J.: J. Clin. Endocr., 1952, **12**, 1015.
270 – EBERLEIN W.R. et BONGIOVANNI A.M. : J. Biol. Chem., 1956, **223**, 85.
271 – EBERLEIN W.R. et BONGIOVANNI A.M. : J. Clin. Endocr., 1955, **15**, 1531.
272 – EBERLEIN W.R. et BONGIOVANNI A.M. : Pediatrics, 1955, **16**, 638.
273 – CHAPTAL J., JEAN R., CRISTOL P. et BONNET H. : Ann. Endocr., 1959, **20**, 323.
274 – GANDY H.M., KEUTMANN E.H. et IZZO A.J. : J. Clin. Invest., 1960, **39**, 364.
275 – DYRENFURTH I., SYBULSKI S., NOTCHEV V., BECK J.C. et VENNING E.H. : J. Clin. Endocr., 1958, **18**, 391.
276 – BRICAIRE H., KUSS R., LAUDAT P., GRAVELEAU J. et AUBERT P. : Acta. Endocr. 1960, **35**, Supp. 51, 387.
277 – GANDY H.M. et KEUTMAN E.H. : Am. J. Dis. Child., 1958, **96**, 519.
278 – HOLUB D.A. et BARLOW J.J. : Endocr. Soc. Progr. 43 d Meeting, 1961, p. 16.
279 – BRICAIRE H., AUBERT P. et LAUDAT Ph. : Presse Med., 1963, **6**, 265.
280 – GILBERT-DREYFUS : Ann. Endocr., 1961, **22**, 100.
281 – LORAS B., DAZOR A., ROUX H. et BERTRAND J. : Ann. Endocr., 1969, **30**, 677.
282 – LIM N.Y.. NIMICA N. et DINGMAN J.F. : J. Clin. Endocr., 1969, **29**, 1564.
283 – BIGLIERI E.G. : J. Clin. Invest., 1966, **45**, 987.
284 – BIGLIERI E.G., HERRON M.A. et BRUST N. : J. Clin. Invest., 1966, **45**, 1946.
285 – GOLDSMITH D., SOLOMON D.H. et HORTON R. : New Engl. J. Med., 1967, **13**, 673.
286 – NEW M.I. et PETERSON R.E. : J. Clin. Endocr., 1967, **27**, 300.
287 – MIURA K., YOSHINAGA K., GOTO K., KATSUSHIMA I., MAEBASHI M., DEMURA H., et TORIKAI T. : J. Clin. Endocr., 1968, **28**, 1807.
288 – SASSARD J., LORAS B., PONCET J., VINCENT M. et GHARIB C. : Ann. Endocr., 1969, **30**, 822.
289 – VISSER H.K.A. et COST W.S. : Acta Endocr., 1964, **47**, 589.
290 – VISSER H.K.A. et COST W.S. : Acta Endocr., 1964, **Supp. 89**, 31.
291 – DEGENHART H.J., FRANMENA L., VISSER H.K.A., COST W.S. et van SETERS A.M. Acta Physiol. Pharm. Neerl., 1966, **14**, 1.
292 – ULICK S., GAUTIER E., VETTER K.K., MARKELLO J.R., YAFFE S. et LOWE C.U. : J. Clin. Endocr., 1964, **24**, 669.
293 – POSNER J.B. et JACOBS D.R. : Metabolism, 1964, **13**, 513.
294 – JACOBS D.R. et POSNER J.B. : Metabolism, 1964, **13**, 522.
295 – JEAN R., LEGRAND J.C., MEYLAN F., RIEU D. et ASTRUC J. : Arch. Franç. Ped., 1969, **26**, 769.
296 – VAGNUCCI A.H. : J. Clin. Endocr., 1969, **29**, 279.
297 – DAVID R., GOLANS S. et DRUCKER W. : Pediatrics, 1968, **41**, 403.
298 – RAPPAPORT R., DRAY F., LEGRAND J.C. et ROYER P. : Ped. Res., 1968, **2**, 456.
299 – RUSSEL A., LEVIN B., SINCLAIR L. et OBERHOLZER V.G. : Arch. Dis. Child., 1963, **38**, 313.
300 – JAUDON : J. Ped., 1946, **29**, 696.
301 – MARKS L.J. et FEIT E. : Arch. Int. Med., 1953, **91**, 56.
302 – LICHTWITZ A., PARLIER R., HIOCO D. et DELAVILLE M. : Presse Med., 1956, **64**, 801.

303 – HUDSON J.B., CHOBANIAN A.J. et RELMAN A.S. : New Engl. J. Med., 1957, **257**, 529.
304 – SKANSE B. et HOKFELT B. : Acta Endocr., 1958, **28**, 29.
305 – HILL S.R.Jr., NICKERSON J.F., CHENAULT S.B., Mc NEIL J.H., STARNES W.R. et GAUTNEY M.C. : Arch. Int. Med., 1959, **104**, 982.
306 – LAMBREW C.T., CARVER S.T., PETERSON R.E. et HORWITH M. : Am. J. Med., 1961, **31**, 81.
307 – ROYER P., LESTRADET H., de MENIBUS H. et VERMEIL G. : Ann. Ped., 1961, **8**, 133.
308 – RICK W., WINKLER G., KOCH E. et BOHN H. : Acta Endocr., 1962, **Supp. 67**, 103.
309 – COX R.I. : Proc. Roy. Soc. Med., 1962, **55**, 981.
310 – WANKLER G., RICK W., von KUGELGEN et KOCHE : Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1962, **68**, 671.
311 – CALDERA, DRESH, RENOUX, DAVID, ROSSIER : Arch. Franç. Ped., 1963, **19**, 511.
312 – POLONOVSKI C., ZITTOUN R. et MARY F. : Arch. Franç. Ped., 1965, **22**, 1061.
313 – WILSON D.I. et GOETZ F.C. : Am. J. Med., 1964, **36**, 635.
314 – CEJKA V., de VRIES L.A., SMORENBERGSCHOARL M.E., van DAATSELAAR J.J., BORST J.G.G. et MAJOOR C.L.H. : Lancet, 1960, **278**, 317.
315 – MACH R.S. et MULLER A.F. : in « Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, 1961 Flammarion Éd., Paris.
316 – CONN J.W., ROVNER D.R., COHEN E.L. et ANDERSON J.E. : J. Clin. Endocr., 1966, **26** 527.
317 . GLAZ E. et SUGAR K. : Endocrinology, 1964, **74**, 159.

Président : Monsieur P. DESGREZ, Professeur.

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

R. MALLET

Le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la faculté de Médecine

G. BROUET